



Урологія

Нефрологія

Андрологія



№ 1 (32) 2024 р.
10 200 примірників*
Передплатний індекс 86683



Доктор медичних наук,
професор
Стелла Кушніренко

Нові можливості імунізаційної профілактики рецидивуючих інфекцій сечовивідних шляхів

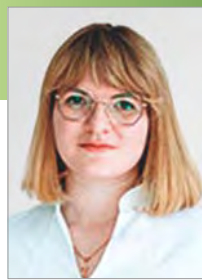
Читайте на сторінці **3**



Кандидат медичних наук,
доцент
Володимир Спиридоненко

Роль хронічного запалення передміхурової залози в патогенезі та прогресуванні ДГПЗ

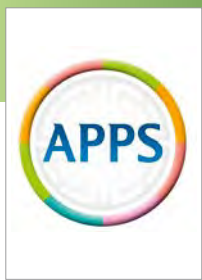
Читайте на сторінці **8**



Лікар-нефролог
Іванна Мироненко

Показання до трансплантації нирки, додіалізна трансплантація, рідина трансплантація та пересадка нирки від донора з діагностованою смертю мозку, посттрансплантаційний супровід – роль лікаря-нефролога

Читайте на сторінці **13**



Хуан В. А. Франко

Оновлення в лікуванні доброякісної гіперплазії передміхурової залози та роль мінімально інвазивних хірургічних процедур

Читайте на сторінці **20**



Тінг-Тінг Хан

Інтеграція вірусу гепатиту В у геном сперматозоїдів: клінічні ризики з позиції репродуктології

Читайте на сторінці **26**



Флосін[®]

тамсулозину гідрохлориду 0,4 мг

Лікування функціональних розладів з боку нижніх сечовивідних шляхів при доброякісній гіперплазії передміхурової залози (ДГПЗ).

- Швидкий початок дії²
- Уроселективний³: не викликає клінічно значущого зниження АТ¹
- Діє цілодобово¹

СКОРОЧЕНА ІНСТРУКЦІЯ для медичного застосування лікарського засобу ФЛОСІН[®] (FLOSIN[®])¹

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

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

¹Обов'язково уважно ознайомтеся з повною інструкцією для медичного застосування лікарського засобу ФЛОСІН[®], затвердженою наказом МОЗ України № 1787 від 03.10.2022, а саме з повним переліком побічних ефектів, особливостей застосування, способом застосування та дозами.

1. Інструкція для медичного застосування лікарського засобу ФЛОСІН[®], затверджена наказом МОЗ України № 1787 від 03.10.2022, Р.П. № UA/8350/01/01. **2.** Lepor H. Phase III multicenter placebo-controlled study of tamsulosin in benign prostatic hyperplasia. Tamsulosin Investigator Group//Urology. 1998. Jun; 51(6):892-900. **3.** Lowe FC. Summary of Clinical Experiences With Tamsulosin for the Treatment of Benign Prostatic Hyperplasia. Reviews in Urology. 2005;7(Suppl 4):S13-S21. **4.** Інструкція для медичного застосування лікарського засобу ПРОСТАМОЛ[®] УНО, затверджена наказом МОЗ України № 2374 від 28.10.2021, Р.П. № UA/10417/01/01.

^{*}Фармакологічні властивості.

За додатковою інформацією щодо лікарських засобів звертайтеся до Представництва «Берлін-Хемі / А. Менаріні Україна ГмБХ», м. Київ, 02098, вул. Березняківська, 29. Тел.: +38 (044) 494 33 88. Інформація про лікарські засоби. Інформація для професійної діяльності медичних і фармацевтичних працівників. UA-Pro-21-2022-V1-Press. Останній перегляд 28.10.2022.

Простамол[®] УНО[®]

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

Лікування дорослих чоловіків із утрудненим сечовипусканням при доброякісній гіперплазії передміхурової залози I та II стадії за класифікацією Alken⁴

- Гальмування росту тканин передміхурової залози^{4*}
- Зменшення розладів сечовипускання⁴
- Протизапальна і протинабрякова дія^{4*}
- Не впливає на статеву функцію⁴

СКОРОЧЕНА ІНСТРУКЦІЯ для медичного застосування лікарського засобу ПРОСТАМОЛ[®] УНО (PROSTAMOL[®] UNO)⁴

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

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

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



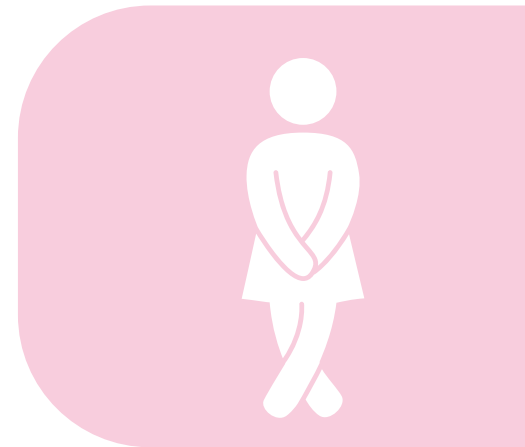
**BERLIN-CHEMIE
MENARINI**

UROMUNE[®]

PERLINGUAL SPRAY

УРОМУНЕ-МВ 140

Показаний для профілактики рецидивуючих бактеріальних інфекцій сечовивідних шляхів



ПОЛІБАКТЕРІАЛЬНА ВАКЦИНА:
ЧОТИРИ ЦІЛЬНОКЛІТИННІ ІНАКТИВОВАНІ БАКТЕРІАЛЬНІ ШТАМИ



25%



Escherichia coli

25%



Klebsiella pneumoniae

25%



Enterococcus faecalis

25%



Proteus vulgaris



Дізнайтеся більше
inmunotek.com.ua



С.В. Кушніренко, д. мед. н., професор, завідувач кафедри нефрології та нирковозамісної терапії Національного університету охорони здоров'я України ім. П.Л. Шупика

Нові можливості імунноактивної профілактики рецидивуючих інфекцій сечовивідних шляхів

За матеріалами конференції

7-9 лютого у м. Яремче відбулася науково-практична конференція «Малоінвазивні технології в урології», яка об'єднала спеціалістів у галузі урології та урогінекології. У рамках заходу завідувач кафедри нефрології та нирковозамісної терапії Національного університету охорони здоров'я України ім. П.Л. Шупика, доктор медичних наук, професор Стелла Вікторівна Кушніренко представила доповідь щодо нових можливостей лікування рецидивуючих інфекцій сечовивідних шляхів за допомогою сублінгвальної цільноклітинної бактеріальної вакцини Уромуне®-MV140.

Ключові слова: рецидивуючі інфекції сечовивідних шляхів, антибіотикотерапія, імунноактивна профілактика, сублінгвальна вакцина Уромуне®-MV140.

Інфекції сечовивідних шляхів (ІСШ) є глобальною проблемою охорони здоров'я. За даними дослідження Global Burden of Disease Study, щорічно у світі реєструється понад 400 млн випадків ІСШ. Серед найпоширеніших збудників як ускладнених, так і неускладнених ІСШ виділяють уропатогенну *Escherichia coli* (UPEC) (80% негоспітальних та 65% госпітальних ІСШ), *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus mirabilis*, *Enterococcus faecalis* і *Staphylococcus spp.* (Mancuso G. et al., 2023).

У 2023 році відбулося оновлення гайдлайну EAU*, зокрема розділу, присвяченого лікуванню рецидивуючих ІСШ (рІСШ). Того ж року Національний інститут охорони здоров'я і вдосконалення медичної допомоги Сполученого Королівства Великої Британії та Північної Ірландії (NICE) опублікував нові стандарти менеджменту ІСШ у дорослих. Вітчизняний стандарт урологічної допомоги також зазнав змін. Так, МОЗ України Наказом від 23.08.2023 р. № 1513 затвердило новий Стандарт «Рациональне застосування антибактеріальних і антифунгальних препаратів із лікувальною та профілактичною метою».

Сучасні уявлення про патогенетичні механізми ІСШ

Розвиток ІСШ починається, коли уропатогени з кишечника колонізують уретру, а згодом і сечовий міхур під дією специфічних адгезинів. Якщо запальна реакція господаря не здатна елімінувати всі бактерії, вони починають розмножуватися, виробляючи токсини та ферменти, які сприяють їх виживанню. Подальша колонізація нирок може спричинити бактеріємію, якщо збудник подолає нирковий епітеліальний бар'єр.

За ускладнених ІСШ під час катетеризації часто відбувається ураження уропатогенами сечового міхура. Дуже поширеною ситуацією є накопичення фібриногену на катетері в результаті сильної імунної відповіді. Розмноження бактерій також може відбуватися внаслідок формування біоплівки, і якщо інфекція залишається нелікованою, виникає ризик прогресування до пієлонефриту та бактеріємії.

Раніше було встановлено, що рецидив ІСШ тісно пов'язаний із антибіотикорезистентністю. Збільшення використання антибіотиків у всьому світі разом із профілактичною терапією сприяло розвитку мультирезистентних бактерій,

зокрема таких, що продукують β-лактамази широкого спектра дії, стійких до карбапенемів, а також панрезистентних штамів. Останніми роками завдяки розвитку технологій і молекулярної біології була також визначена роль мікробіоти сечового міхура, піхви та кишечника в патофізіології рІСШ.

Відомо, що у сечових шляхах підтримується рН у діапазоні 4,5-8,6, температура 36,9-39,9 °С і тиск кисню 0,47-51,5 мм рт. ст. Ці умови сприяють розмноженню бактерій, що призводить до мікробної щільності від 10³ до 10⁵ колонієутворюючих одиниць (КУО) на мілілітр сечі. Репродуктивний тракт жінки характеризується рН у діапазоні 4,2-5,0, температурою 37 °С і тиском кисню 15-35 мм рт. ст., що призводить до мікробної щільності 10⁸ КУО/мл. Тиск кисню в кожному тракті підтримує ріст і проліферацію як аеробних, так і факультативно-анаеробних бактерій. Ці характеристики відрізняють здатність конкретної мікробіоти колонізувати конкретні анатомічні ділянки (Grobeisen-Duque O. et al., 2023).

Оновлені рекомендації щодо запобігання розвитку рецидивів ІСШ та їх ускладнень

Новий стандарт медичної допомоги, затверджений NICE, передбачає покращення методів діагностики ІСШ із метою зменшення кількості випадків нерационального призначення антибіотикотерапії, що може підвищити антимікробну стійкість.

Згідно з визначенням EAU, рІСШ – це рецидиви неускладнених і/або ускладнених ІСШ із частотою не менше трьох епізодів на рік або двох – протягом останніх 6 місяців.

Серед найчастіших факторів ризику ускладнень ІСШ виділяють:

- вагітність;
- наявність ІСШ у жінки віком >65 років;
- цукровий діабет та прийом інгібіторів натрійзалежного котранспортера глюкози 2-го типу;
- інструментальні втручання на органах сечової системи;
- хронічна хвороба нирок;
- імуносупресія;
- нейрогенні розлади сечовипускання;
- вроджені вади розвитку нирок і сечової системи;
- САКУТ-синдром (congenital anomalies of the kidney and urinary tract) – одночасне порушення ембріогенезу нирок і сечовивідного тракту;
- чоловіча стаття.

Спікер звернула увагу на те, що часті ІСШ є провідним фактором ризику розвитку хронічної хвороби нирок і ниркової недостатності.

Новий стандарт медичної допомоги пацієнтам із ІСШ, затверджений NICE у 2023 році (попередній був опублікований 2015 р.), містить наступні пункти:

- Жінкам віком <65 років діагностують ІСШ за наявності у них ≥2 ключових сечових симптомів і за відсутності інших причин, що виключають захворювання, або попереджувальних ознак.

- Дорослі з постійними сечовими катетерами не потребують проведення тестування ІСШ за допомогою тест-смужки, оскільки катетери швидко колонізуються бактеріями й дають позитивний результат. Замість цього для підтвердження діагнозу та вибору лікувальної тактики слід використовувати оцінку ознак і симптомів разом із посівом сечі та тестом на чутливість до антимікробних препаратів.

- Чоловікам і невагітним жінкам не слід призначати антибіотики для лікування безсимптомної бактеріурії.

- Невагітним жінкам із неускладненою інфекцією нижніх сечових шляхів (ІНСШ) рекомендовано проводити 3-денний курс антибіотикотерапії, натомість вагітні та чоловіки потребують 7-денного курсу лікування.

- Пацієнти із рецидивуючими ІНСШ, причина яких невідома, або з рецидивуючими інфекціями верхніх сечових шляхів повинні бути направлені на консультацію до спеціаліста.

Агентство охорони здоров'я Великої Британії (UKHSA) визначило три ключові сечові симптоми, які можуть вказувати на наявність ІСШ:

- дизурія (пекучий біль при сечовипусканні);
- ніктурія (сечовипускання вночі більш часте, ніж зазвичай);
- каламутна сеча (видима незброєним оком).

Відповідно до рекомендацій EAU (2023), точний діагноз неускладненого циститу у жінок, у яких немає інших факторів ризику ускладнених ІСШ, може бути встановлений на підставі сфокусованого збору анамнезу симптомів нижніх сечових шляхів (дизурія, частота, ургентність) і відсутності виділень із піхви або подразнення (рівень доказовості – 2b). Посів сечі слід проводити за підозри на гострий пієлонефрит, за наявності симптомів, які не зникають або рецидивують протягом 4 тижнів після проведеного лікування, у вагітних і жінок з атипичними симптомами.



С.В. Кушніренко

Настанова EAU (2023) передбачає наступні режими антибактеріальної терапії при неускладненому циститі:

- 1 доба: фосфоміцин – 3 г;
- 5 діб: нітрофурантоїн макрокристал – 50-100 мг 4 р./добу (уникати застосування в III триместрі вагітності);
- 5 діб: нітрофурантоїн моногідрат/макрокристал – 100 мг 2 р./добу;
- 5 діб: нітрофурантоїн макрокристал пролонгованої дії – 100 мг 2 р./добу;
- 3-5 діб: півмецилінам – 400 мг 3 р./добу.

Якщо місцева резистентність *E. coli* становить <20%:

- 5 діб: триметоприм – 200 мг 2 р./добу (не призначати у I триместрі вагітності);
- 3 доби: триметоприм/сульфаметоксазол – 160/800 мг 2 р./добу (не призначати в останньому триместрі вагітності);
- 7 діб: триметоприм/сульфаметоксазол – 160/800 мг 2 р./добу (чоловікам).

Важливим етапом діагностики неускладнених рІСШ у жінок є ретельна оцінка симптомів нижніх сечових шляхів: дизурія, ніктурія, нетримання сечі, гематурія, пневматурія, а також визначення частоти та ургентності симптомів. Слід обов'язково з'ясувати історію виникнення ІСШ, зокрема частоту епізодів інфекцій, застосування протимікробних препаратів і документування позитивних культур. Для виявлення структурних або функціональних порушень доцільним є детальне обстеження черевної порожнини і органів малого таза (AUA/EAU/SUFU Guideline, 2022).

Червоними прапорцями для раннього скерування жінок із рІСШ та симптомами циститу до уролога для подальшого обстеження можуть бути такі стани (McKertich K. et al., 2022):

- невідповідність між симптомами та результатами посіву сечі;
- стійка гематурія або стерильна піурія;
- постійний біль;
- стійка бактеріурія, незважаючи на відповідну антибіотикотерапію;
- конкремент у сечовому міхурі або нирках при візуалізаційному дослідженні;
- злоякісна пухлина органів черевної порожнини або малого таза в анамнезі;
- погане спорожнення сечового міхура на УЗД (об'єм залишкової сечі >150 мл);

Продовження. на стор. 4.

* European Association of Urology, Європейська асоціація урологів.

Нові можливості імуноактивної профілактики рецидивуючих інфекцій сечовивідних шляхів

Продовження. Початок на стор. 3.

• аномалії сечовивідного тракту, які можуть сприяти рецидиву інфекції (міхурово-сечовідний рефлюкс, цистоцеле, обструкція вихідного отвору сечового міхура).

Імуноактивна профілактика: актуальний сценарій та майбутні перспективи

Рекомендації щодо діагностичної оцінки та лікування рІСШ зазнали чималих змін у 2023 році. Зокрема, ці зміни стосувалися імуноактивної профілактики, ефективність якої, за даними рандомізованих клінічних досліджень, перевищила плацебо у пацієнтів із рІСШ (рівень доказовості – 1a).

М. Kwok et al. (2022) порівняли опубліковані настанови щодо лікування рІСШ та визначили області консенсусу. Наставови, включені до перегляду, зокрема EAU, NICE, Товариства акушерів і гінекологів Канади (SOGC) та Швейцарії (SSGO), а також Американської та Канадської урологічних асоціацій (AUA, CUA), підтвердили доцільність проведення імуноактивної профілактики для запобігання рецидивам ІСШ.

Сублінгвальний мукозальний препарат Уромуне®-MV140 показаний для профілактики бактеріальних рІСШ. Препарат містить чотири цільноклітинні інактивовані бактеріальні штами в однаковій пропорції (25%): *E. coli*, *K. pneumoniae*, *E. faecalis* та *Proteus vulgaris*. Цілі інактивовані бактеріальні штами входять до

складу препарату в більш природній для імунної системи формі, максимізуючи її імуногенний потенціал (Lorenzo-Gómez et al., 2013).

Епізодичні ІСШ, викликані уропатогеном, який потрапляє у сечовивідні шляхи, спричиняють розвиток гострої інфекції із запаленням, яке зазвичай зникає після антибіотикотерапії. У деяких випадках ураження епітелію призводить до посилення відповіді Т-хелпера 2-го типу (Th2), що знижує резистентність як до екзогенних бактерій (ззовні сечовивідних шляхів), так і до ендогенних патогенів

(тих, що складають мікробіом уринарного тракту), викликаючи сценарій рецидиву ІСШ.

MV140 збільшує кількість Th1 і Th17, які пригнічують аномальну реакцію Th2 та сприяють або опосередковують клітинні імунні відповіді, знижуючи тим самим ризик рІСШ як від зовнішніх збудників, так і від патогенів, що містяться у сечовому міхурі (рисунок).

Доведено, що імунна відповідь, викликана сумішшю бактерій, є вищою, ніж відповідь, викликана окремими штамами. Суміш бактерій, які містяться

у MV140, охоплює 80-90% причин розвитку ІСШ. Сублінгвальна імунізація захищає бактерії від розпаду у шлунково-кишковому тракту та індукує інтенсивну й довготривалу відповідь у слизовій оболонці сечостатевого тракту.

Результати подвійного сліпого плацебо-контрольованого клінічного дослідження за участю 240 жінок із рІСШ продемонстрували зниження частоти рІСШ на 55,7% і 58% протягом 3 і 6 міс застосування Уромуне® відповідно (Lorenzo-Gómez M.F. et al., 2022). Крім того, препарат сприяв статистично значущому і стійкому покращенню якості життя пацієток із рІСШ.

Уромуне® має доведений високий профіль безпеки: так, небажані ефекти спостерігалися у 1,7% випадках, більшість із яких були місцевими та легкими. Безпека препарату клінічно доведена, у тому числі, у пацієнтів з ослабленим імунітетом, людей похилого віку та осіб із аутоімунними захворюваннями. За висновками Р. Carrión-López et al. (2022), сублінгвальна бактеріальна вакцинація препаратом Уромуне® скоротила використання ресурсів охорони здоров'я та пов'язані із цим витрати у жінок із рІСШ.

Отже, результати низки клінічних досліджень продемонстрували високі профілі ефективності та безпеки сублінгвальної цільноклітинної бактеріальної вакцини Уромуне®-MV140, що дозволяє використовувати цей препарат як новітню оптимальну стратегію зниження частоти, тривалості й тяжкості рІСШ, а також зменшення асоційованого з ними економічного тягаря.

Підготувала Дарина Чернікова

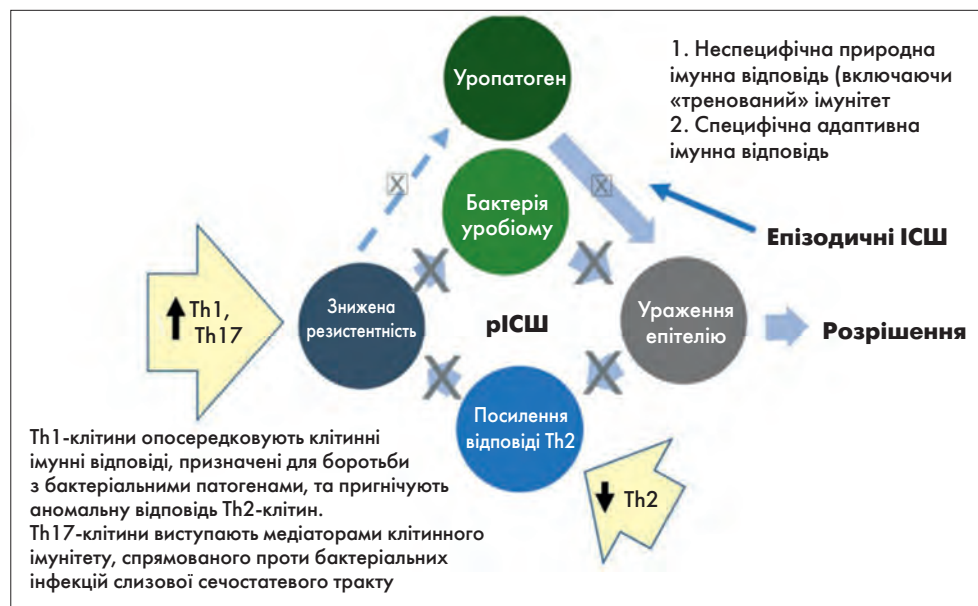


Рис. Механізм дії сублінгвальної вакцини

ДАЙДЖЕСТ

НОВИНИ МЕДИЦИНИ

Гепотидацин для лікування інфекції сечових шляхів показує хороші результати порівняно з нітрофурантоїном

Команда медичних дослідників, пов'язаних із британською багатонаціональною фармацевтичною та біотехнологічною компанією GlaxoSmithKline (GSK), виявила, що новий антибіотик, розроблений для лікування інфекцій сечовивідних шляхів, показує хороші результати порівняно з нітрофурантоїном у двох клінічних випробуваннях. У своїй статті, опублікованій у журналі The Lancet, група вчених описує результати III фази двох клінічних досліджень, проведених для перевірки ефективності та безпеки препарату гепотидацин.

Інфекції сечовивідних шляхів – найпоширеніші бактеріальні інфекції у людей у всьому світі, саме тому вони є мішенню антибактеріальної терапії. Попередні дослідження показали, що жінки набагато частіше страждають на ці інфекції й що у понад половини жінок у всьому світі за життя спостерігався хоча б один епізод інфекції сечовивідних шляхів. Проте бактерії стають стійкими, і вчені шукають нові ліки для безпечного лікування таких пацієнтів. У рамках нової роботи команда GSK розробила препарат під назвою гепотидацин, який на сьогодні виявився ефективним у ліванні пацієнтів із невеликою кількістю негативних побічних ефектів. На останньому етапі розроблення науковці провели III фазу одразу двох клінічних досліджень свого нового препарату, готуючись до його комерційного використання.

Два клінічних випробування отримали назву EAGLE-2 і EAGLE-3. У дослідженні EAGLE-2 акцент зроблено на тому, щоб дізнатися більше про відмінності в ефективності та безпеці залежно від віку, а в EAGLE-3 – на расових відмінностях у ліванні препаратом. Дослідники виявили, що гепотидацин добре переносився жінками будь-якого віку та раси, а найпоширенішим негативним побічним ефектом була легка діарея. Гепотидацин не поступався за ефективністю нітрофурантоїну в обох дослідженнях і навіть зарекомендував себе краще в EAGLE-3. Цей препарат також був ефективним проти поширених резистентних уропатогенів, таких як *P. mirabilis*, *E. coli* та *E. faecalis*. Науковці дійшли висновку, що гепотидацин є потенційним новим пероральним засобом лікування неускладнених інфекцій сечовивідних шляхів у жінок.

Джерело: [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(23\)02196-7/abstract](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(23)02196-7/abstract)

Як глюкагон впливає на здоров'я нирок

Глюкагон – гормон, найбільш відомий тим, що регулює рівні глюкози в крові, а також відіграє важливу роль у підтримці здоров'я нирок. Коли дослідники Південно-західного медичного центру Техаського університету видалили рецептори гормону з нирок мишей, у тварин розвинулися симптоми, схожі на хронічну хворобу нирок (ХХН). Ці висновки, опубліковані в Cell Metabolism, проливають світло на фізіологічні функції глюкагону та дають нове уявлення про ХХН, хворобу, яка вражає мільйони людей у всьому світі.

Майже 100 років тому дослідники виявили, що клітини підшлункової залози виробляють глюкагон, коли рівень цукру в крові падає нижче певного порога. Цей гормон мігрує через кровотік до рецепторів на поверхні клітин печінки, спонукаючи орган виробляти глюкозу, яка живить клітини всього тіла. Останні дослідження показали, що нирки також мають рецептори глюкагону, але, окрім стимулювання вироблення незначної кількості глюкози, їхня роль досі залишалася нез'ясованою.

Аби краще зрозуміти функцію ниркових рецепторів глюкагону, учені використовували генетичні методи для усунення рецепторів у мишей і порівнювали їх зі звичайними тваринами та іншими гризунами з видаленими рецепторами глюкагону в печінці. На відміну від двох інших груп, у мишей, у яких були видалені рецептори глюкагону в нирках, розвинулася безліч специфічних патологій. Це включало запалення, рубці та надлишок ліпідних відкладень, а також високий кров'яний тиск і пов'язане з ним пошкодження нирок, зміни в активності генів вироблення енергії та ознаки високого оксидативного стресу.

Миші без ниркових рецепторів глюкагону також мали низку дефіцитів, що зумовлені дисфункцією нирок, наприклад порушення регуляції азоту, проблеми з підтримкою водно-електролітного балансу та із серцем. Люди із ХХН мають менше рецепторів глюкагону в нирках, хоча незрозуміло, що було первинним – патологія нирок, яка сприяла зменшенню кількості рецепторів, чи стан, який виник унаслідок недостатньої кількості рецепторів. Це питання є темою для майбутніх досліджень.

Джерело: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1550413123004758?via%3Dihub>

ЗМІСТ

УРОЛОГІЯ

Нові можливості імунізаційної профілактики рецидивуючих інфекцій сечовивідних шляхів

За матеріалами конференції

С.В. Кушніренко

7-9 лютого у м. Яремче відбулася науково-практична конференція «Малоінвазивні технології в урології», яка об'єднала спеціалістів у галузі урології та урогінекології. У рамках заходу завідувач кафедри нефрології та нирковозамісної терапії Національного університету охорони здоров'я України ім. П.Л. Шупика, доктор медичних наук, професор Стелла Вікторівна Кушніренко представила доповідь щодо нових можливостей лікування рецидивуючих інфекцій сечовивідних шляхів за допомогою сублінгвальної цільноклітинної бактеріальної вакцини

Уромуне®-MV140.....3-4

Роль хронічного запалення передміхурової залози в патогенезі та прогресуванні ДГПЗ

В.В. Спиридоненко, Ю.М. Гурженко

Доброякісна гіперплазія передміхурової залози (ДГПЗ) — одне з найбільш розповсюджених у світі урологічних захворювань, яке вражає чоловіків середнього та літнього віку й лікуванню якого здавна було приділено велику увагу в культурах різних країн світу. Відомо, що гормональні зміни, запалення, активність факторів росту та гіпоксичних процесів впливають на клітинну проліферацію простати, що спостерігається в тканинах хворих на ДГПЗ. Головним напрямом терапії початкових стадій ДГПЗ вважається призначення рослинних інгібіторів 5 α -редуктази, із яких найбільш вивченим є екстракт плодів американської карликової пальми Serenoa repens. Цей фітопрепарат має широку доказову базу, сформовану на основі багаторічних досліджень.....8-10

Застосування фосфоміцину трометамолу для профілактики інфекційних ускладнень при проведенні біопсії передміхурової залози

Консенсусна заява міжнародної мультидисциплінарної групи

Т.Е.Б. Йохансен, Г.М. Ленц, Д.М. Лівермор та співавт.

Процедура трансректальної біопсії простати супроводжується високим ризиком інфекційних ускладнень, тому проведення антимікробної профілактики при цьому втручанні є обов'язковим. Однак зростання антибіотикорезистентності, а також нещодавні рекомендації щодо обмеження призначень фторхінолонів значно звужують спектр можливих варіантів такої профілактики. Міжнародною мультидисциплінарною групою експертів на основі літературних джерел та клінічного досвіду було розроблено ряд настанов стосовно запобігання інфекційним ускладненням при біопсії простати та обґрунтовано доцільність і переваги призначення з цією метою фосфоміцину.....18

Практичні аспекти раціональної антибактеріальної терапії в урології

В.М. Григоренко

Інфекції сечовивідних шляхів (ІСШ) у всьому світі посідають провідне місце серед інфекційних захворювань дорослого населення. Поряд із тим серед фахівців зростає занепокоєння щодо триваючого зростання стійкості бактерій до більшості антибіотиків. Експерти провідних міжнародних товариств наголошують на необхідності розсудливого і виваженого призначення антимікробних препаратів. Про основні принципи раціональної антибіотикотерапії в урології, зокрема при проведенні діагностичних і хірургічних втручань, ми попросили розповісти завідувача відділу відновної урології та новітніх технологій ДУ «Інститут урології ім. акад. О.Ф. Возіанова НАМН України», доктора медичних наук, професора В'ячеслава Миколайовича Григоренка.....19

Оновлення в лікуванні доброякісної гіперплазії передміхурової залози та роль мінімально інвазивних хірургічних процедур

Х.В.А. Франко, П. Тесолін, Ч.Х. Чжун

Симптоми з боку нижніх сечових шляхів, викликані доброякісною гіперплазією передміхурової залози, суттєво впливають на якість життя чоловіків. Динамічне спостереження та медикаментозне лікування з використанням широкого спектра препаратів можуть давати терапевтичний ефект. Проте хірургічне втручання залишається одним із найбільш ефективних рішень у пацієнтів із тяжкими формами цього захворювання. Трансуретральна резекція простати є золотим стандартом хірургічного лікування. Утім з'являються й альтернативні методи, зокрема лазерна абляція простати за допомогою гольмієвого й тулієвого лазера, а також роботизована водоструминна терапія (акваабляція), спрямовані на зниження післяопераційної захворюваності.....20-21

Галуцький Експозитум® 2024

ЛЬВІВСЬКИЙ МЕДИЧНИЙ ФОРУМ

21-23 травня
ПАЛАЦ МИСТЕЦТВ
(вул.Коперника, 17)

МЕДИЧНА ВИСТАВКА

«ТанMED»

ТЕМАТИЧНІ РОЗДІЛИ ВИСТАВКИ:

- Лікувальне, діагностичне та реабілітаційне обладнання;
- Медичні прилади та інструменти;
- Лабораторна медицина;
- Засоби реабілітації та товари для людей з обмеженими можливостями;
- Офтальмологічне обладнання та оптика;
- Фармацевтичні препарати;
- Сучасна клініка та послуги;
- Страхова медицина;
- Медичний одяг, засоби санітарії та дезінфекції;

В РАМКАХ ВИСТАВКИ:

- VII спеціалізована експозиція «Реабілітація»

В РАМКАХ ФОРУМУ:

- науково-практичні конференції;
- фахові школи;
- майстер-класи;
- демонстрації нових технологій, матеріалів за участю провідних спеціалістів медицини та відомих фірм-виробників

ЗА ПІДТРИМКИ:

- Міністерства охорони здоров'я України
- Департаменту охорони здоров'я ЛОДА
- Управління охорони здоров'я АМР

ПАРТНЕРИ ФОРУМУ:

Інформаційні партнери:

ОРГАНІЗАТОР ФОРУМУ: ГАЛ-ЕКСПО® АКЦІОНЕРНЕ ТОВАРИСТВО

www.galexpo.com.ua/galmed
www.facebook.com/Lviv.Medical.Forum/

ВІСНИК online

щомісячний дайджест для лікарів

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

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



Health-ua.com Видавничий дім «Здоров'я України» Health-ua.com

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

Редакційна колегія

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

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

Тематичний номер «Урологія. Нефрологія. Андрологія»

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

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

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

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

Газету віддруковано в ТОВ «ГЕЛОНА ГРУП»
 вул. Фізкультури, буд. 30-В, м. Київ, 03150

Підписано до друку – березень 2024 р.
 Замовлення № 2700324. Наклад **10 200** прим.

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

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.

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

УРОЛОГІЯ

Лікування ХП/СХТБ: фокус на антиноцицептивні та протизапальні механізми дії диклофенаку натрію

За визначенням робочої групи Міжнародного товариства з проблем утримання сечі, у чоловіків термін «урологічний синдром хронічного тазового болю (СХТБ)» включає хронічний простатит (ХП) або СХТБ (ХП/СХТБ). Серед пацієнтів, які перебувають під амбулаторним спостереженням із приводу простатиту, понад 90% осіб мають діагноз ХП/СХТБ, що свідчить про високу поширеність цього урологічного захворювання в загальній структурі. Саме з наявністю ХП пов'язують підвищений ризик розвитку нетримання сечі, доброякісної гіперплазії передміхурової залози, запальних процесів сечостатевої системи, утворення каменів, кіст у передміхуровій залозі та виникнення раку простати. Учені довели, що інгібування запалення, у тому числі за допомогою нестероїдних протизапальних препаратів, може зменшувати прогресування ХП та опосередковано впливати на зменшення ризику виникнення раку простати.24-25

НЕФРОЛОГІЯ

Актуальні аспекти трансплантації нирки

За матеріалами конференції

I.В. Мироненко, М.О. Кондратюк, Е.В. Свіржевський

Трансплантологія є однією з найважливіших галузей медицини, яка потребує постійного розвитку та вдосконалення. Актуальність її впровадження зумовлена зростаючою чисельністю пацієнтів молодого та середнього віку з термінальними стадіями захворювань різних органів. Наприкінці минулого року у м. Кропивницькому на базі лікарні Святого Луки за підтримки ДУ «Інститут серця МОЗ України» відбулася конференція «Актуальні аспекти трансплантології у закладах охорони здоров'я Кіровоградщини». Генеральний директор багатопрофільної лікарні Святого Луки, кардіоторакальний хірург, кандидат медичних наук, Григорій Миколайович Урсол наголосив на важливості співпраці між медзакладами різних міст та проведення тематичних науково-практичних заходів за участю провідних фахівців галузі для обміну думками та обговорення найактуальніших питань розвитку трансплантології в Україні. 13-15

АНДРОЛОГІЯ

Замісна терапія тестостероном у контексті серцево-судинної безпеки

Результати дослідження TRAVERSE

М. Лінкофф, С. Бхасін, П. Флеваріс та співавт.

Серцево-судинні ефекти замісної терапії тестостероном (ЗТТ) у чоловіків середнього та похилого віку з гіпогонадизмом на сьогодні залишаються невизначеними. Представляємо до вашої уваги результати дослідження The Testosterone Replacement Therapy for Assessment of Long-term Vascular Events and Efficacy Response in Hypogonadal Men (TRAVERSE), мета якого полягала у визначенні впливу ЗТТ на частоту серйозних несприятливих серцево-судинних подій у чоловіків середнього та похилого віку з гіпогонадизмом та наявною кардіоваскулярною патологією або високим ризиком її виникнення.11-12

Сучасні тенденції в нехірургічному лікуванні хвороби Пейроні

А. Козуб, А. Суля, М. Хлоста та співавт.

Хвороба Пейроні (ХП) — це захворювання сполучної тканини, що вражає білкову оболонку статевого члена, може спричинити біль і пенільну деформацію; при цьому відомо, що поширеність патології зростає з віком. Хоча хірургічне втручання є золотим стандартом лікування хронічної фази ХП, існує низка методів консервативної терапії, однак оптимальний менеджмент пацієнтів із гострою фазою захворювання залишається предметом дискусії. У статті узагальнено дані останніх досліджень, що стосуються тенденцій нехірургічного лікування ХП.22-23

СЕКСОЛОГІЯ

Оцінка ефективності аванафілу при лікуванні еректильної дисфункції в умовах реальної клінічної практики

П.-Дж. Цай, Ш.-Я. Хунг, Ц.-Х. Лі, Б.-П. Цзянь

Аванафіл є інгібітором фосфодієстерази 5-го типу другого покоління зі швидким початком дії, що дозволяє уникнути незручностей, пов'язаних із необхідністю очікування перед спробою статевого акту. Даних щодо його практичного застосування, включаючи ефективність лікування, все ще бракує. Представлене дослідження мало на меті проаналізувати результати лікування аванафілом пацієнтів з еректильною дисфункцією (ЕД) та визначити фактори, які впливають на його клінічну ефективність. Результати дослідження показали, що аванафіл є ефективним засобом для лікування ЕД і рівень задоволеності пацієнтів ним є високим. Виявлено додаткові фактори, врахування яких може покращити результати лікування. Таким чином, це перше дослідження, яке надає докази ефективності аванафілу щодо лікування ЕД в умовах реальної клінічної практики. 17

МІЖДИСЦИПЛІНАРНІ ПРОБЛЕМИ

Інтеграція вірусу гепатиту В у геном сперматозоїдів: клінічні ризики з позицій репродуктології

Т.-Т. Хан, Дж.-Х. Хуан, Л.-С. Лі,

Кількість людей, які страждають і помирають від вірусного гепатиту В (ВГВ), можна порівняти з кількістю хворих на коронавірусну хворобу 2019 року (COVID-19), яка наразі викликає велике занепокоєння в усьому світі. Тому вкрай важливим залишається питання передачі вірусу, у тому числі через статеві клітини. Попередніми дослідженнями встановлено, що гени ВГВ, інтегровані в людські сперматозоїди, здатні до реплікації та експресії після передачі ембріонам. Однак досі це явище не було підтверджено клінічними дослідженнями у пацієнтів. Автори вивчали особливості інтеграції ВГВ у геном сперматозоїдів пацієнтів та аналізували можливі клінічні наслідки для потомства. 26

ОХОРОНА ЗДОРОВ'Я

Новини медицини 4

Здоров'я України
МЕДИЧНА ГАЗЕТА

Шановні читачі!

Оформити передплату на наш видання Ви можете

- через редакцію, написавши листа на адресу podpiska@health-ua.com
- через онлайн-сервіс передплати на сайті «Укрпошти» <https://peredplata.ukrposhta.ua>
- в будь-якому поштовому відділенні зв'язку України за каталогом «Укрпошти» в розділі «Охорона здоров'я. Медицина»
- через регіональні передплатні агентства

Для редакційної передплати на видання необхідно:

- перерахувати на наш розрахунковий рахунок необхідну суму в будь-якому відділенні банку. При оплаті в призначенні платежу вказати обране видання та термін передплати
- надіслати копію квитанції, яка підтверджує факт оплати визначеної кількості примірників
- надіслати адресу доставки в зручний для Вас спосіб:

поштою: «Видавничий дім «Здоров'я України»,
вул. Світлицького, 35, м. Київ, 04123,
електронною поштою: podpiska@health-ua.com

«Медична газета «Здоров'я України XXI сторіччя»
Нове в медицині та медичній практиці

Передплатний індекс – **35272**

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

Вартість редакційної передплати:

- на 1 місяць – 316,93 грн
- на 3 місяці – 948,29 грн
- на 6 місяців – 1890,58 грн
- на 12 місяців – 3776,16 грн

НАШІ РЕКВІЗИТИ:

ТОВ «РЕКЛАМНЕ АГЕНТСТВО «Здоров'я України»
04123, м. Київ, вул. Світлицького, 35. e-mail: podpiska@health-ua.com
ЄДРПОУ 39530644, UA63351005000026004629765000
АТ «УкрСиббанк», МФО 351005

Тематичні номери

«Медична газета «Здоров'я України».

Тематичний номер «Акушерство, гінекологія, репродуктологія»
Передплатний індекс – **89326**

Періодичність виходу – 4 рази на рік
Вартість передплати на рік – 631,76 грн,
на півріччя – 318,88 грн

«Медична газета «Здоров'я України».

Тематичний номер «Онкологія, гематологія, хімотерапія»
Передплатний індекс – **37634**

Періодичність виходу – 7 разів на рік
Вартість передплати на рік – 1104,55 грн,
на півріччя – 474,95 грн

«Медична газета «Здоров'я України».

Тематичний номер «Педіатрія»
Передплатний індекс – **37638**

Періодичність виходу – 5 разів на рік
Вартість передплати на рік – 791,45 грн,
на 1 місяць – 156,29 грн

«Медична газета «Здоров'я України».

Тематичний номер «Діабетологія, тиреоїдологія, метаболічні розлади»
Передплатний індекс – **37632**

Періодичність виходу – 4 рази на рік
Вартість передплати на рік – 632,60 грн,
на півріччя – 319,30 грн

«Медична газета «Здоров'я України».

Тематичний номер «Кардіологія, ревматологія, кардіохірургія»
Передплатний індекс – **37639**

Періодичність виходу – 6 разів на рік
Вартість передплати на рік – 949,00 грн,
на півріччя – 477,50 грн

НАШІ РЕКВІЗИТИ:

ТОВ «Тематичний проект «Здоров'я України 21 сторіччя»
04123, м. Київ, вул. Світлицького, 35.
e-mail: podpiska@health-ua.com
ЄДРПОУ 38419785, UA25351005000026007628853200
в АТ «УкрСиббанк», МФО 351005

«Медична газета «Здоров'я України».

Тематичний номер «Неврологія, психіатрія, психотерапія»
Передплатний індекс – **37633**

Періодичність виходу – 4 рази на рік
Вартість передплати на рік – 635,16 грн,
на півріччя – 320,58 грн

«Медична газета «Здоров'я України».

Тематичний номер «Пульмонологія, алергологія, риноларингологія»
Передплатний індекс – **37631**

Періодичність виходу – 4 рази на рік
Вартість передплати на рік – 632,60 грн,
на півріччя – 319,30 грн

«Медична газета «Здоров'я України».

Тематичний номер «Хірургія, ортопедія, травматологія, інтенсивна терапія»
Передплатний індекс – **49561**

Періодичність виходу – 4 рази на рік
Вартість передплати на рік – 630,88 грн,
на півріччя – 318,44 грн

«Медична газета «Здоров'я України».

Тематичний номер «Урологія, нефрологія, андрологія»
Передплатний індекс – **86683**

Періодичність виходу – 4 рази на рік
Вартість передплати на рік – 630,88 грн,
на півріччя – 318,44 грн

«Медична газета «Здоров'я України».

Тематичний номер «Гастроентерологія, гепатологія, колопроктологія»
Передплатний індекс – **37635**

Періодичність виходу – 4 рази на рік
Вартість передплати на рік – 620,80 грн,
на півріччя – 310,44 грн



НАША АДРЕСА:
«Видавничий дім «Здоров'я України»,
04123, м. Київ,
вул. Світлицького, 35
e-mail: podpiska@health-ua.com,
www.health-ua.com



www.health-ua.com



В.В. Спиридоненко, к. мед. н., доцент, старший науковий співробітник відділення сексопатології та андрології, ДУ «Інститут урології ім. акад. О.Ф. Возіанова НАМН України»,
Ю.М. Гурженко, д. мед. н., професор кафедри урології Національного університету охорони здоров'я України ім. П.Л. Шупика, головний науковий співробітник відділу сексопатології та андрології
 ДУ «Інститут урології ім. акад. О.Ф. Возіанова НАМН України», м. Київ

Роль хронічного запалення передміхурової залози в патогенезі та прогресуванні ДГПЗ

Доброякісна гіперплазія передміхурової залози (ДГПЗ) — одне з найбільш розповсюджених у світі урологічних захворювань, яке вражає чоловіків середнього та літнього віку й лікуванню якого здавна було приділено велику увагу в культурах різних країн світу. Відомо, що гормональні зміни, запалення, активність факторів росту та гіпоксичних процесів впливають на клітинну проліферацію простати, що спостерігається в тканинах хворих на ДГПЗ. Головним напрямом терапії початкових стадій ДГПЗ вважається призначення рослинних інгібіторів 5 α -редуктази, із яких найбільш вивченим є екстракт плодів американської карликової пальми *Serenoa repens*. Цей фітопрепарат має широку доказову базу, сформовану на основі багаторічних досліджень. Ключові слова: доброякісна гіперплазія передміхурової залози, симптоми нижніх сечових шляхів, запалення, екстракт *Serenoa repens*, фітопрепарат, Простамол® Уно.

У чоловічій популяції віком близько 50 років спостерігається лінійне збільшення об'єму передміхурової залози (ПЗ) і поява або посилення симптомів нижніх сечових шляхів (НСШ). Згідно із сучасними науковими поглядами, це є результатом сумарних фізіологічних змін, а саме гормональної дисфункції, активації прозапальних факторів у різних системах організму, порушень місцевого гомеостазу простатовезикулярного комплексу (зростання активності місцевих факторів росту, факторів сигналізації клітинних рецепторів, епігенетичних чинників, вільнорадикального окислення), а також змін у мікробіомі ПЗ, що призводять до клітинної проліферації.

За даними сучасних досліджень, ознаки ДГПЗ можуть зустрічатися в половині чоловіків віком 50-60 років, при цьому симптоми захворювання можуть бути відсутні [1-3]. Відомим фактом є формування цього захворювання на морфологічному рівні в осіб до 50 років, із гістологічними ознаками, але без патогномонічної клініки.

Вичерпних даних про глобальні, регіональні або національні рівні поширення ДГПЗ наразі не існує. За допомогою сучасних аналітичних і моделюючих стратегій у 2019 році було проведено дослідження щодо визначення світових тенденцій глобального впливу захворювань, травм і факторів ризику на здоров'я суспільства (Global Burden of Disease) у контексті поширеності ДГПЗ та тягаря інвалідності (роки життя з поправкою на інвалідність — disability-adjusted life year, DALY). Дослідження, що тривало з 2000 по 2019 рік, охопило 21 регіон і 204 країни та території [4]. Шляхом вивчення епідеміології було встановлено, що станом на 2019 рік у світі зафіксовано близько 94,0 млн (95% довірчий інтервал [ДІ] 73,2-118) випадків ДГПЗ порівняно з 51,1 млн (95% ДІ 43,1-69,3) випадків у 2000 році. Стандартизована поширеність ДГПЗ становила 2480 (95% ДІ 1940-3090) випадків на 100 тис. осіб. Хоча глобальна кількість випадків захворювання зростає на 70,5% (95% ДІ 68,6-72,7) між 2000 і 2019 роками, глобальна стандартизована поширеність за віком залишалася стабільною: -0,770% (95% ДІ від -1,56 до 0,0912).

Стандартизована за віком поширеність у 2019 році коливалася від 6480 (95% ДІ 5130-8080) на 100 тис. населення у Східній Європі до 987 (95% ДІ 732-1320) — у Північній Африці та на Близькому Сході, при цьому спостерігалася збільшення абсолютного показника DALY від ДГПЗ між 2000 і 2019 роками [4].

Вищезазначені факти підтверджують, що абсолютний рівень захворюваності на ДГПЗ зростає із загрозливою швидкістю в більшості країн світу, особливо в країнах із низьким і середнім рівнем доходу, які зараз зазнають швидких демографічних та епідеміологічних змін. Через глобальне збільшення тривалості життя в усьому світі вчені прогнозують тривале зростання абсолютного показника захворюваності на ДГПЗ у найближчі роки, наголошуючи на важливості епідеміологічного моніторингу та планування відповідних медичних заходів [4].

Збільшення тривалості життя у світовій популяції чоловіків, як наслідок прискорення науково-технічного прогресу, має і зворотний бік у вигляді зростання захворюваності на патології, притаманні літньому віку. Модус лікування хворих на ДГПЗ полягає у призначенні тривалої консервативної терапії протягом років, що може ставати обтяжливим медико-фінансовим аспектом для суспільства. Ці факти мають реальне підтвердження: за даними науковців, у 2013 році витрати страхової системи Medicare у США склали понад 1,5 млрд доларів на офісні та амбулаторні послуги, пов'язані з курацією хворих на ДГПЗ [5]. Відомо, що ДГПЗ клінічно проявляється у вигляді НСШ, які включають симптоми спорожнення (уривчастість, поганий струмінь, необхідність натужування, підтікання сечі) і накопичення (ніктурія, позиви до сечовипускання та підвищена його частота). НСШ значно погіршують працездатність та якість життя як самих пацієнтів, так і членів їхніх родин, які стають свідками проявів цього захворювання [4-8].

Відомо, що поступове неспинне зниження сироваткових рівнів андрогенів у чоловіків пов'язане з інволютивними процесами перетворення андрогенів на естрогени за рахунок підвищення активності естрогенного

α -рецептора [9, 10] та зниження активності естрогенного β -рецептора, який здатен зменшувати феномен клітинної гіперпроліферації з відповідним зниженням рівнів вільнорадикального окислення у тканинах. Сумація вищевказаних процесів має вплив на формування так званої андропаузи, або часткового вікового дефіциту тестостерону у чоловіків [11]. Причому до сих пір причина зниження рівня сироваткового тестостерону з віком не є остаточно визначеною, але характеризується чітким індивідуальним профілем генетично детермінованих та епігенетичних вікових особливостей індивідууму [3, 10, 12-14].

Рівень сироваткового тестостерону є досить варіабельним, здатним до модифікації різними епігенетичними факторами, і деякі дослідники вказують на тенденцію стрімкого зниження середніх показників сироваткового тестостерону за останні два десятиліття серед підлітків і молодих людей у США, особливо в осіб із підвищеним індексом маси тіла [15].

Навіть за широких можливостей сучасних консервативних або хірургічних методів лікування кожен із них несе в собі певний відсоток небажаних явищ. З огляду на це перевага віддається застосуванню схем консервативної терапії з мінімумом побічних ефектів, зокрема використанню фітоекстрактів. Оскільки НСШ негативно впливають на якість життя пацієнтів, існує потреба у призначенні ефективного консервативного лікування ДГПЗ, яка зазвичай класифікується як незлоякісне захворювання і, таким чином, може бути піддатною хронітерапії [16, 17].

Більшість досліджень зосереджуються на вивченні комбінацій екстрактів із рослинної сировини, фітохімічних речовин та природних біологічних продуктів, які широко використовують у лікуванні ДГПЗ. Певна частина фахівців вважають,

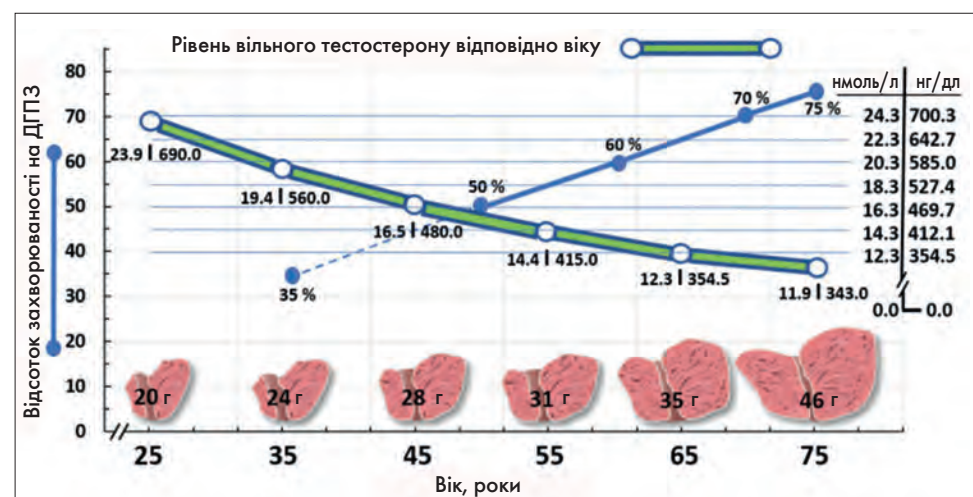


Рис. 1. Зниження рівня тестостерону у чоловіків, пов'язане зі старінням та вищим рівнем захворюваності на ДГПЗ [18]



В.В. Спиридоненко



Ю.М. Гурженко

що саме тривала монотерапія фітопрепаратом є найбільш доцільною і може забезпечити найкраще полегшення симптомів ДГПЗ порівняно з використанням комплексу лікарських рослинних засобів [18].

На рис. 1 представлено сучасний погляд на певні аспекти формування ДГПЗ за віковою динамікою: відсоток захворюваності (вісь ординат ліворуч), рівні тестостерону в нмоль/л або нг/дл (вісь ординат праворуч), вік у роках (вісь абсцис). Нижня частина рисунка ілюструє динаміку потенційного вікового збільшення ПЗ у грамах. Синьою лінією позначено рівні вільного тестостерону відповідно до віку. До середнього віку (>35 років) приблизно 30-40% чоловіків мають симптоми ДГПЗ (синя лінія) [18].

Досить наочним є рис. 2, який окреслює сучасні погляди на етіопатогенез ДГПЗ [18]. Схема відображає складні ієрархічні взаємовідносини між рівнем різних гормонів, станом запалення, активністю факторів росту та гіпоксичних процесів, які впливають на клітинну проліферацію простати, що спостерігається в тканинах хворих на ДГПЗ. Зокрема, проглядається роль нуклеарного фактора κ B (NF- κ B), інтерлейкінів (IL), активних форм кисню (ROS), факторів росту фібробластів 1 і 2 (FGF-1, FGF-2) тощо [19].

Активність вільнорадикального окислення у вигляді формування так званого оксидантного стресу вважається важливою особливістю етіопатогенезу ДГПЗ, оскільки ROS виконують потужну роль у підтриманні запальної гіперпроліферації епітеліальних і стромальних клітин ПЗ [20]. Надлишковий вміст ROS збільшує пул запальних клітин, що беруть участь у виробленні великої кількості реактивних часточок через шлях нікотинамідаденіндинуклеотидфосфату, викликаючи потужний процес запальної проліферації у хворих на ДГПЗ [21].

Місцева тканинна гіпоксія стає потужним донатором медіаторів запалення, індукуючи вільнорадикальне окислення й утворення ROS, що спричиняє активацію феноменів трансдиференціації фібробластів у міофібробласти та стимулює процеси неоваскуляризації [22]. Результатом поглиблення гіпоксичних процесів у стромальних клітинах ПЗ є посилення

секреції епітеліального, базального та інших факторів росту, що визначають збільшення об'єму залози. За таких умов має місце надлишкова секреція факторів росту ендотелію судин, факторів росту фібробластів (FGF-7, FGF-2), трансформуючого фактора росту β (TGF- β , сигнальний шлях) та IL-8 у моделях *in vitro* [23]. У процесах запальної гіперпроліферації, що зумовлюють формування та прогресування ДГПЗ, TGF- β як потужний запальний цитокін відіграє роль регулятора проліферації стромы та диференціювання клітин, а також ключового фактора андрогенного контролю росту простати [24-26].

Одним із найважливіших елементів, залучених у розвиток ДГПЗ, є хронічне запалення, яке в більшості чоловіків виникає ще в молодому віці. Воно може бути ініційоване уретрогенним інфікуванням або бути результатом формування певних умов із переважно абактеріальним характером запального процесу та вогнищами в зонах, прилеглих до простатичного відділу уретри. Хронічне запалення формується роками і може бути клінічно компенсованим, із мінімальними симптомами або із сезонними загостреннями у вигляді СНСШ. У чоловіків середнього віку акт сечовипускання може зазнавати незначних порушень, а струмінь сечі ставати більш уповільненим, що згодом набуває стійкого характеру.

Вищевказані зміни та їх формування протягом тривалого часу зазвичай не є для хворого приводом для звернення до лікаря. У чоловіків літнього віку СНСШ є достатньо поширеними, до їх виникнення часто долучаються і ятрогенні фактори у вигляді терапії різних вікових соматичних розладів (кардіологічних захворювань, метаболічний синдром, цукровий діабет). Формулюючи діагноз ДГПЗ, кожен лікар повинен розуміти, що таке ураження поширюється не суто на ПЗ, а й на всі структури простатовезикулярного комплексу, а його морфологічний субстрат має в собі потужний запальний компонент. Саме він часто стає причиною виражених проявів СНСШ, тому його мікроскопічна, бактеріологічна та променева верифікація надає можливості для формування моделі раціонального й ефективного консервативного лікування. Останнє може базуватися на різних патогенетичних підходах, із яких найпоширенішим є застосування етіотропної антибактеріальної терапії. Утім, хоча цей метод вважається перспективним, оскільки дає добрі результати у зменшенні СНСШ, його не можна призначати на тривалий термін (у переважній більшості випадків). Іншим, не менш перспективним, методом є використання неспецифічних протизапальних препаратів, які також мають потужний вплив на СНСШ, але теж не можуть призначатися тривалим курсом.

Активність запального процесу в тканинах гіперплазованої ПЗ зумовлена рядом факторів: віковим, дисгормональним, судинним й обструктивним. Це спричиняє пролонгацію вираженого запального процесу з потужним фіброзним компонентом, що стає осередком утворення прозапальних факторів, призводячи до так званого порочного кола. Такі зміни визначаються в літературі терміном «запальна гіперпроліферація», яка здатна спричинити навіть хворобомодифікуючі процеси, із формуванням метастатичних змін у клітинах простати. Запальна гіперпроліферація зазвичай є предиктором простатичної інтраепітеліальної неоплазії (PIN). Існують наукові

дані, що високий рівень неспецифічного запалення у понад 40% випадків ДГПЗ впливає на посилення активності запальної гіперпроліферації, яка, у свою чергу, характеризується високою кореляцією з ризиком розвитку PIN. У певного відсотка пацієнтів із хронічним запальним процесом внаслідок високої активності запальної гіперпроліферації відбувається формування вогнищевої атрофії з підвищеним ризиком метастазії, що згодом стає гістологічним предиктором PIN і раку ПЗ [27-32].

Було встановлено, що генетично детермінована схильність до запалення у тканинах ПЗ виникає у певного відсотка чоловіків. У науковій літературі описано існування генів-промоторів прогресії запалення ПЗ людини (MIC1 – трансформуючий фактор росту, який регулює активність макрофагів; IL1RN – кодон білків у популяції IL-1, інгібітор прозапальних IL-1 α і IL-1 β ; промотор IL-8 4q13-2, що кодує IL-8 і IL-10 як посередник запалення), а також генних регуляторів канцерогенезу в тканинах ПЗ (ген RNASEL 1q25, який відповідає за антивірусну та антипроліферативну дію інтерферонів; ген MSR1 8p22 – регулятор рецепторів макрофагів; GST-P1 11q13 – антиканцерогенний регулятор сполук глутатіону; гени TLR4 9q32-33, TLR1-6-10 4p14 та MIC1 – регулятори активності макрофагів) [33].

Важливу роль прозапальних цитокінів у хворих на ДГПЗ було підтверджено низкою досліджень, які передбачають також їх використання як біомаркерів хронічного запалення ПЗ, що потенційно може бути корисно для діагностики ДГПЗ [19, 34].

Найважливішими з них, що характеризують активність процесів гіперплазії ПЗ, є IL-6 та IL-8 [35, 36].

Лікарські рослинні компоненти у вигляді частин рослин або їх екстрактів зазвичай використовуються для лікування захворювань ПЗ, таких як ДГПЗ, хронічний простатит і синдром хронічного тазового болю [37]. Застосування однієї з найбільш досліджених у світі речовин із лікарської рослинної сировини – *Serenoa repens* – у лікуванні хворих на ДГПЗ є перспективним з огляду на її антиандрогенні, антиестрогенні, антипроліферативні, антиоксидантні та протизапальні властивості [38].

Фітоактивні речовини *Serenoa repens*, які вважаються одними з найбільш досліджених в аспекті лікування ДГПЗ/СНСШ, демонструють багатовекторний механізм фармакологічної дії. Відомо, що препарати на основі екстракту *Serenoa repens* проявляють лікувальний ефект у хворих на ДГПЗ/СНСШ шляхом реалізації відповідних біохімічних та фармакологічних механізмів в організмі чоловіка, а саме:

- інгібування ферменту 5 α -редуктази зі зниженням місцевих рівнів активної фракції тестостерону – дегідротестостерону, що дозволяє зменшувати вплив цього андрогену на пул активних клітин, який розташований переважно в парауретральній зоні ПЗ [39];
- пригнічення зв'язування дегідротестостерону з рецепторами андрогенів зі збереженням загальних рівнів тестостерону в організмі [40];
- зниження активності процесів регуляції ядерних і цитозольних андрогенних рецепторів [41];

• інгібування 17-гідроксистероїддегідрогенази, яка є зворотним окислювачем тестостерону [42];

• виникнення антиестрогенного ефекту щодо гормонально-компетентних тканин (естрогени зв'язуються з α -естрогенними рецепторами, що беруть участь в активації ROS, гіпоксії тканин та посиленні проліферативних процесів) із пригніченням процесів гідроксилювання та елімінації 5 α -дигідротестостерону [43];

• пригнічення проліферації клітин ПЗ шляхом зменшення впливу прозапальних агентів, які індуюють фактори росту фібробластів FGF-1 і FGF-2 [44], та васкулярного ендотеліального фактора росту;

• пригнічення тканинної активності пролактину [45], інсуліноподібного фактора росту 1 (IGF-1) та його рецептора (супроводжується зменшенням активації симпатичної нервової системи та гладком'язових елементів простати), активності рецепторів тиреоїдних гормонів тощо;

• розвиток загальної протизапальної та протинабрякової дії [46].

Результати дослідження I. Silvestri et al. (2013) підтвердили гіпотезу про те, що екстракт *Serenoa repens* має інгібуючий вплив на експресію генів, пов'язаних із запаленням [47]. За даними певних наукових досліджень, *Serenoa repens in vitro* виступає як подвійний інгібітор циклооксигенази та 5-ліпоксигеназного шляху трансформації арахідонової кислоти, метаболіти якої сприяють запаленню [48, 49] (рис. 3).

На зменшення вираженості агресивного перебігу запалення у хворих на ДГПЗ/СНСШ, які приймали екстракт *Serenoa repens*, вказують певні результати наукових досліджень [50], які продемонстрували зниження показників запалення за шкалою Ірані та зміну експресії кожного аналізованого антигена (CD3, CD4 і CD8 [для Т-лімфоцитів], CD20 [для В-лімфоцитів] і CD163 [для макрофагів]) методом імуногістохімічного дослідження.

Вивчення протизапальних ефектів екстракту *Serenoa repens* у пацієнтів із хронічним запаленням ПЗ, пов'язаним із ДГПЗ, визначило позитивний характер впливу його фітокомпонентів на зменшення експресії генів маркерів запалення епітеліальних клітин (інгібітора фактора міграції макрофагів, хемотаксичних білків, цитокінів тощо) [51, 52].

На сьогодні сформовано певну стратегію консервативного лікування ДГПЗ легкого й помірного ступеня, яку затверджено протоколами Європейської асоціації урології (EAU). Згідно з настановами Гайдлайну EAU (2023), гексановий екстракт *Serenoa repens* (HESr) як фітопрепарат із доведеним профілем ефективності та низьким ризиком несприятливих явищ, зокрема з боку статевих функцій, є рекомендованим засобом для лікування СНСШ/ДГПЗ. Аналіз доступних опублікованих даних щодо ефективності фітокомпонентів екстракту HESr продемонстрував середнє значущє купірування СНСШ за Міжнародною шкалою оцінки простатичних симптомів (IPSS) на 5,73 бала порівняно з вихідним рівнем (95% ДІ 6,91-4,54) [53].

Слід зазначити, що фітохімічне дослідження CO₂, гексанового та етанольного екстрактів *Serenoa repens* не встановило істотної різниці між ними за складом. Виявлені відмінності були менш значущими, ніж відмінності між партіями одного й того ж екстракту, пов'язані з природними чинниками.



Рис. 2. Патогенетичні аспекти формування ДГПЗ [18]

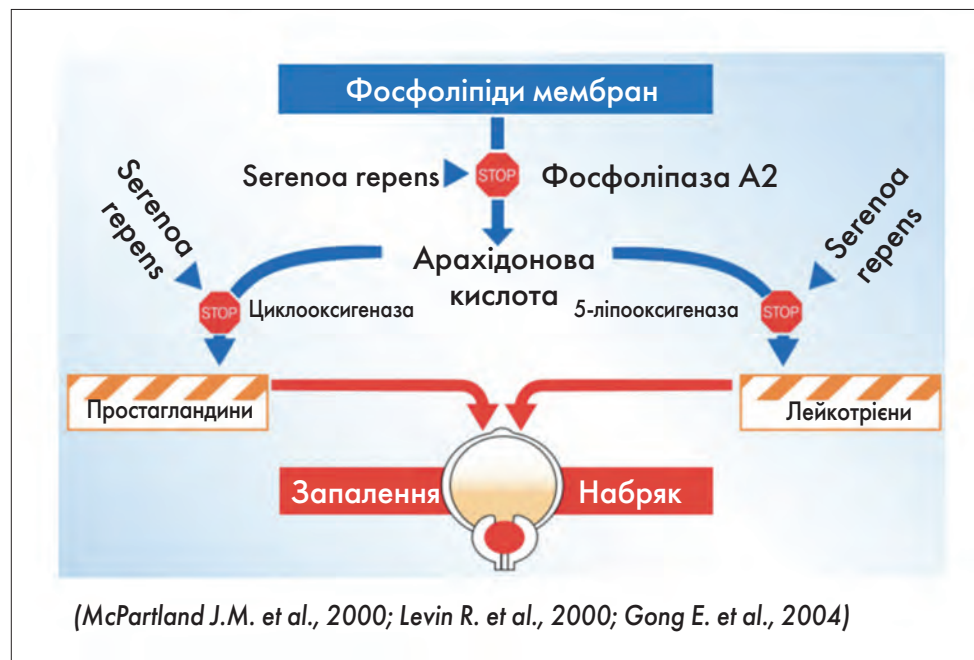


Рис. 3. Комплексна протизапальна дія Простамол® Уно у клітинах передміхурової залози

Продовження на стор. 10.

В.В. Спиридоненко, к. мед. н., доцент, старший науковий співробітник відділення сексопатології та андрології ДУ «Інститут урології ім. акад. О.Ф. Возіанова НАМН України», **Ю.М. Гурженко**, д. мед. н., професор кафедри урології Національного університету охорони здоров'я України ім. П.Л. Шупика, головний науковий співробітник відділу сексопатології та андрології ДУ «Інститут урології ім. акад. О.Ф. Возіанова НАМН України», м. Київ

Роль хронічного запалення передміхурової залози в патогенезі та прогресуванні ДГПЗ

Продовження. Початок на стор. 8.

Тому спиртовий екстракт *Serenoa repens* (Простамол® Уно) вважається еквівалентним за ефективністю відповідному гексановому екстракту [54]. Звісно, що вищевказаний факт не поширюється на інші біологічно активні продукти, які містять екстракт *Serenoa repens*.

Оцінка довгострокової ефективності лікування препаратом Простамол® Уно у пацієнтів із СНСШ/ДГПЗ показала, що його тривалий прийом у дозі 320 мг/добу сприяє покращенню показників сечовипускання за шкалою IPSS (на 5,5 бала), а також індексу якості життя (QoL) (на 1,8 бала). Прийом Простамол® Уно у таких випадках протягом тривалого часу має здатність покращувати статеву функцію, про що свідчить статистично значуще підвищення показників за шкалою Міжнародного індексу еректильної функції (ПЕФ) (на 6,4 бала) [55]. Це підтверджується і деякими дослідженнями ефективності тривалого (>3 років) прийому Простамол® Уно в дозі 320 мг/добу [56, 57].

На відміну від інших інгібіторів 5 α -редуктази, які знижують експресію простат-специфічного антигена (ПСА) та його секрецію всередині клітини, препарати *Serenoa repens* блокують активність цього ферменту в епітеліальних клітинах ПЗ, не перешкоджаючи їхній здатності виділяти ПСА [58, 59].

У ході відкритого обсерваційного дослідження тривалого (протягом 15 років) застосування екстракту *Serenoa repens* у дозі 320 мг/добу було встановлено, що цей засіб є безпечним й ефективним у запобіганні прогресуванню ДГПЗ, що було підтверджено як суб'єктивними (сума балів за шкалами IPSS і QoL), так й об'єктивними (розмір простати, частота сечовипускання, об'єм залишкової сечі) критеріями. Крім того, терапія фітопрепаратом не була пов'язана із жодним побічним явищем, включаючи рак ПЗ [60].

Результати дослідження ПРОСПЕКТ ІV (ПРОСТАМОЛ: ПЕРСПЕКТИВИ КОМБІНОВАНОЇ ТЕРАПІЇ), метою якого була оцінка клінічної ефективності та безпеки дев'ятирічної комбінованої терапії препаратами Флосін® + Простамол® Уно у хворих на ДГПЗ, продемонстрували, що ця фармакологічна комбінація сприяє вірогідному зменшенню СНСШ та покращенню об'єктивних даних урологічного статусу, а також підвищенню якості життя пацієнтів [61]. Водночас L. Voeri et al. (2017) встановили, що комбінація екстракту *Serenoa repens* та тамсулозину сприяє більш клінічно значущому поліпшенню СНСШ у пацієнтів із ДГПЗ порівняно з монотерапією α_1 -адреноблокатором [62]. За висновками дослідження, частка пацієнтів із групи комбінованої терапії (екстракт *Serenoa repens* і тамсулозин), які мали вірогідне купірування симптомів ДГПЗ, становила 69,9% – порівняно із 30,1% тих, хто отримав тільки тамсулозин.

Отже, використання високоякісного екстракту *Serenoa repens* (Простамол® Уно) у хворих із СНСШ, асоційованими із ДГПЗ і хронічним простатитом, є загальноприйнятним модусом консервативного лікування в усьому світі. З огляду на доведені протизапальний

та антипроліферативний ефекти Простамол® Уно, що впливають на провідні ланки патогенезу ДГПЗ, можна стверджувати про здатність препарату запобігати прогресуванню зазначеної патології. Застосування Простамол® Уно у чоловіків із ДГПЗ і простатитом характеризується сприятливим профілем безпеки, не впливає на концентрацію ПСА і має потенціал до покращення статевої функції за тривалого прийому.

Література

- Vuichoud C., Loughlin K.R. Benign prostatic hyperplasia: Epidemiology, economics and evaluation. *Can. J. Urol.* 2015, 22, 1-6. PMID: 26497338.
- Roehrborn C.G., Boyle P., Gould A.L., Waldstreicher J. Serum prostate-specific antigen as a predictor of prostate volume in men with benign prostatic hyperplasia. *Urology* 1999, 53, 581-589. PMID: 10096388 doi: 10.1016/s0090-4295(98)00655-4.
- Madersbacher S., Sampson N., Culig, Z. Pathophysiology of Benign Prostatic Hyperplasia and Benign Prostatic Enlargement: A Mini-Review. *Gerontology* 2019, 65, 458-464. PMID: 30943489 DOI: 10.1159/000496289.
- GBD 2019 Benign Prostatic Hyperplasia Collaborators. The global, regional, and national burden of benign prostatic hyperplasia in 204 countries and territories from 2000 to 2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet Healthy Longev.* 2022 Nov;3(11): e754-e776. doi: 10.1016/S2666-7568(22)00213-6. Epub 2022 Oct 20.
- Feinstein L., Matlaga B. Urologic Diseases in America; US Department of Health and Human Services, Public Health Service, National Institutes of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases: Washington, DC, USA, 2018. Available online: <https://www.niddk.nih.gov/about-niddk/strategic-plans-reports/urologic-diseases-in-america> (accessed on 16 December 2022).
- Parsons J.K., Dahm P., Köhler T.S., Lerner L.B., Wilt T.J. Surgical management of lower urinary tract symptoms attributed to benign prostatic hyperplasia: AUA Guideline amendment 2020. *J. Urol.* 2020, 204, 799-804. PMID: 32698710 doi: 10.1097/JU.0000000000001298.
- Dirac M.A. The global, regional, and national burden of benign prostatic hyperplasia in 204 countries and territories from 2000 to 2019: A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. PMID: 36273485 PMID: PMC9640930. doi: 10.1016/S2666-7568(22)00213-6.
- Pinto J.D.O., He H.G., Chan S.W.C., Wang W. Health-related quality of life and psychological well-being in men with benign prostatic hyperplasia: An integrative review. *Jpn. J. Nurs. Sci.* 2016, 13, 309-323. PMID: 26782969 doi: 10.1111/jjns.12115.
- Peterson M.D., Belakovskiy A., McGrath R., Yarow J.F. Testosterone deficiency, weakness, and multimorbidity. *Sci. Rep.* 2018, 8, 5897. PMID: 29651127 PMID: PMC5897450. doi: 10.1038/s41598-018-24347-6.
- Deutschbein T., Mann K., Petersenn S. Total Testosterone and Calculated Estimates for Free and Bioavailable Testosterone: Influence of Age and Body Mass Index and Establishment of Sex-Specific Reference Ranges. *Horm. Metab. Res.* 2015, 47, 846-854. PMID: 25565093. doi: 10.1055/s-0034-1395569.
- Bhasin S., Valdearrábano R.J., Gagliano-Jucá T. et al. Age-Related Changes in the Male Reproductive System. 2022 Feb 10. PMID: 25905229 Bookshelf ID: NBK278998. <https://medlineplus.gov/ency/article/004017>.
- Zhu A., Andino J., Daignault-Newton S., Chopra S., Sarma A., Dupree J. M. What is the normal testosterone level of young men? Rethinking the 300 ng/dL cutoff for testosterone deficiency in men 20-44 years old. *J. Urol.* 2022, 6, 1295-1302. PMID: 36282060 doi: 10.1097/JU.0000000000002928.
- Untergasser G., Madersbacher S., Berger P. Benign prostatic hyperplasia: Age-related tissue remodeling. *Exp. Gerontol.* 2005, 40, 121-128. PMID: 15763388 doi: 10.1016/j.exger.2004.12.008.
- Lepor H. Pathophysiology of lower urinary tract symptoms in the aging male population. *Rev. Urol.* 2005, 7, S3-S11. PMID: 16986059 PMID: PMC1477625.
- Lokeshwar S.D., Patel P., Fantus R.J., Halpren J., Chang C., Kargi A.Y., Ramasamy R. Decline in serum testosterone levels among adolescent and young adults in the USA. *Eur. Urol. Focus* 2021, 7, 886-889. PMID: 32081788. doi: 10.1016/j.euf.2020.02.006.
- Eliasz I., Weil E., Wilk B. Improvements in Self-reported Lower Urinary Tract Symptoms with Prostate Health Supplement. *Altern. Ther. Health Med.* 2018, 24, 26-32. PMID: 29428929.

- Mobley D., Feibus A., Baum N. Benign prostatic hyperplasia and urinary symptoms: Evaluation and treatment. *Postgrad Med.* 2015, 127, 301-307. PMID: 25823641 doi: 10.1080/00325481.2015.1018799.
- Stewart K.L., Lephart E.D. Overview of BPH: Symptom Relief with Dietary Polyphenols, Vitamins and Phytochemicals by Nutraceutical Supplements with Implications to the Prostate Microbiome *Int J Mol Sci.* 2023 Mar 13;24(6):5486. doi: 10.3390/ijms24065486. PMID: 36982560 PMID: PMC10058027.
- Chughtai B., Lee R., Te A., Kaplan S. Role of Inflammation in Benign Prostatic Hyperplasia. *Rev Urol.* 2011; 13(3): 147-150. PMID: PMC3221555. PMID: 22110398.
- Ren H., Li X., Cheng G., Li N., Hou Z., Suo J., Wang J., Za X. The effects of ROS in prostatic stromal cells under hypoxic environment. *Aging Male* 2015, 18, 84-88. PMID: 25746207 doi: 10.3109/13685538.2015.1018159
- Berger A.P., Kofler K., Bektic J., Rogatsch H., Steiner H., Bartsch G., Klocker H. Increased growth factor production in a human prostatic stromal cell culture model caused by hypoxia. *Prostate* 2003, 57, 57-65. PMID: 12886524 doi: 10.1002/pros.10279.
- Yoo T.K., Cho H.J. Benign prostatic hyperplasia: from bench to clinic. *Korean J Urol* 2012; 53:139-148. PMID: 22468207 PMID: PMC3312060 doi: 10.4111/kju.2012.53.3.139.
- Wang L., Yang J.R., Yang L.Y., Liu Z.T. Chronic inflammation in benign prostatic hyperplasia: implications for therapy. *Med Hypotheses.* 2008; 70:1021-1023. PMID: 17935901 doi: 10.1016/j.mehy.2007.08.022.
- Kramer G., Mitteregger D., Marberger M. Is benign prostatic hyperplasia (BPH) an immune inflammatory disease? *Eur Urol* 2007; 51:1202-1216. PMID: 17182170 doi: 10.1016/j.eururo.2006.12.011.
- Descazeaud A., Weinbreck N., Robert G. et al. Transforming growth factor beta-receptor II protein expression in benign prostatic hyperplasia is associated with prostate volume and inflammation. *BJU Int* 2011; 108 (2 Pt 2): E23-E28. PMID: 20840324 doi: 10.1111/j.1464-410X.2010.09699.
- Starsichova A., Lincova E., Pernicova Z. et al. TGF-beta1 suppresses IL-6-induced STAT3 activation through regulation of Jak2 expression in prostate epithelial cells. *Cell Signal* 2010; 22:1734-1744. PMID: 20603212 doi: 10.1016/j.cellsig.2010.06.014.
- Di Silverio F., Gentile V., de Matteis A. et al. Distribution of inflammation, premalignant lesions, incidental carcinoma in histologically confirmed benign prostatic hyperplasia: a retrospective analysis. *European Urology.* 2003;43(2):164175. PMID: 12565775 doi: 10.1016/s0302-2838(02)00548-1
- Kramer G., Marberger M. Could Inflammation be a key component in the progression of benign prostatic hyperplasia? *Curr Opin in Urol.* 2006;16:25-9. PMID: 16385197. PMID: 16385197.
- Nickel J.C., Roehrborn C.G., O'Leary M.P. et al. Examination of the relationship between symptoms of prostatitis and histological inflammation: baseline data from the REDUCE chemoprevention trial. *J Urol* 2007; 178 (3 Pt 1):896-900.discussion 900-901. PMID: 17632164 doi: 10.1016/j.juro.2007.05.041.
- Palapattu G.S., Sutcliffe S., Bastian P.J., Platz E.A., De Marzo A.M., Isaacs W.B., Nelson W.G. Prostate carcinogenesis and inflammation: emerging insights. *Carcinogenesis.* 2005 Jul;26(7):1170-81. doi: 10.1093/carcin/bgh317. Epub 2004 Oct 21. PMID: 15498784
- Nelson W.G., De Marzo A.M., Isaacs, W.B. Prostate Cancer. *The New England Journal of Medicine,* 2003 349, 366-381. PMID: 12878745 doi: 10.1056/NEJMr021562.
- Platz E.A., De Marzo A.M. Epidemiology of inflammation and prostate cancer. *J Urol.* 2004 Feb;171 (2 Pt 2): S36-40. doi: 10.1097/01.ju.0000108131.43160.77.PMID: 14713751
- Bostanci Y., Kazzazi A., Momtahan S., Laze J., Djavan B. Correlation between benign prostatic hyperplasia and inflammation. *Curr Opin Urol.* 2013 Jan;23(1):5-10. doi: 10.1097/MOU.0b013e32835abd4a. PMID: 23159991.
- Penna G., Mondaini N., Amuchastegui S., Degli Innocenti S., Carini M., Giubilei G., Fibbi B., Colli E., Maggi M., Adorini L. Seminal Plasma Cytokines and Chemokines in Prostate Inflammation: Interleukin 8 as a Predictive Biomarker in Chronic Prostatitis/Chronic Pelvic Pain Syndrome and Benign Prostatic Hyperplasia. *Eur. Urol.* 2007, 51, 524-533. PMID: 16905241 doi: 10.1016/j.eururo.2006.07.016.
- Nunzio C.D., Albisinni S., Gacci M., Tubaro A. The Role of Inflammation in the Progression of Benign Prostatic Hyperplasia. *Curr. Bladder Dysfunct. Rep.* 2013, 8, 142-149. doi:10.1007/s11884-013-0179-6.
- Fibbi B., Penna G., Morelli A., Adorini L., Maggi M. Chronic inflammation in the pathogenesis of benign prostatic hyperplasia: BPH and inflammation.

- Int. J. Androl. 2009, 33, 475-488. PMID: 19508330 doi: 10.1111/j.1365-2605.2009.00972.x.
- Saponaro M., Giacomini I., Morandin G., Cocetta V., Ragazzi E., Orso G., Carnevali I., Berretta M., Mancini M., Pagano F., Montopoli M. *Serenoa repens* and *Urtica dioica* Fixed Combination: In-Vitro Validation of a Therapy for Benign Prostatic Hyperplasia (BPH). *Int J Mol Sci.* 2020 Dec 2;21(23):9178. doi: 10.3390/ijms21239178. PMID: 33276425 PMID: PMC7730996.
- Paterniti I., Campolo M., Cordaro M., Siracusa R., Filippone A., Esposito E., Cuzzocrea S. Effects of different natural extracts in an experimental model of benign prostatic hyperplasia (BPH). *Inflamm. Res.* 2018, 67, 617-626. PMID: 29679313 doi: 10.1007/s00011-018-1152-9.
- Bayne C.W., Ross M., Donnelly F., Habib F.K. The selectivity and specificity of the actions of the lipidosterolic extract of *Serenoa repens* (Permixon) on the prostate *J Urol.* 2000 Sep;164(3 Pt 1):876-81. doi: 10.1097/00005392-200009010-00065.
- Briley M., Carilla E., Roger A. Inhibitory effect of Permixon on testosterone 5 α -reductase activity of the rat ventral prostate. *Br J Pharmacol* 1984;83:401.
- Ravenna L., Di Silverio F., Russo M.A., Salvatori L., Morgante E., Morrone S. et al. Effects of the lipidosterolic extract of *Serenoa repens* (Permixon) on human prostatic cell lines. *Prostate* 1996;29:219230. doi: 10.1002/(SICI)1097-0045(199610)29:4<219: AID-PROS3>3.0.CO;2-6.
- Tóth I., Szécsi M., Julesz J., Faredin I., Behnke B. In vitro inhibition of testicular delta 5 α -hydroxysteroid dehydrogenase and prostatic 5 α -reductase activities in rats and humans by *Strogen forte* extract. *Int Urol Nephrol* 1996;28: 33748. doi: 10.1007/BF02550496.
- PaubertBraquet M., Richardson F.O., ServentSaez N., Gordon W.C., Monge M.C., Bazan N.G. et al. Effect of *Serenoa repens* extract (Permixon) on estradiol/testosterone-induced experimental prostate enlargement in the rat. *Pharmacol Res.* 1996;34:17117. doi: 10.1006/phrs.1996.0085.
- PaubertBraquet M.P., Cousse H., Raynaud J.P., MenciaHuerta J.M., Braquet P. Effect of the lipidosterolic extract of *Serenoa repens* (Permixon) and its major components on basic fibroblast growth factor-induced proliferation of cultures of human prostate biopsies. *Eur Urol* 1998;33:340347. doi: 10.1159/000019570.
- Vacher P., Prevarskaya N., Skryma R., Audy M.C., Vacher A.M., Odessa M.F. et al. The lipidosterolic extract from *Serenoa repens* interferes with prolactin receptor signal transduction. *J Biomed Sci* 1995;2:357365. doi: 10.1007/BF02255223.
- Ragab A., RagabThomas J.M.F., Delhon A., TisneVersailles J., GassamaDiagne A., Fauvel J. et al. Effects of Permixon (Sereprostat in Spain) on phospholipase A2 activity and on arachidonic acid metabolism in cultured prostatic cells. *Acta Medica (Edizioni e Congressi Roma)* 1987;1:293296.
- Silvestri I., Cattarino S., Aglianò A., Nicolazzo C., Scarpa S., Saliccia S., Frati L., Gentile V., Sciarra A. Effect of *Serenoa repens* (Permixon®) on the expression of inflammation-related genes: analysis in primary cell cultures of human prostate carcinoma. *J Inflamm (Lond).* 2013 Mar 14;10:11. doi: 10.1186/1476-9255-10-11.
- Breu W., Hagenlocher M., Redl K., Tittel G., Stadler F., Wagner H. Antiphlogistische Wirkung eines mit hyperkritischem Kohlendioxid gewonnenen Sabalfrucht-Extraktes. *In vitro Hemmung des Cyclooxygenase und 5-Lipoxygenase-Metabolismus [Antiinflammatorische Aktivität von Sabalfrucht-Extrakten, die mit überkritischer Kohlendioxid gewonnen wurden].* *Arzneimittelforschung.* 1992 Apr;42(4):54751.
- Tarayre J.P., Delhon A., Lauressergues H., Stenger A., Barbara M., Bru M., Villanova G., Caillol V., Aliaga M. Action antioedémateuse d'un extrait hexanique de drupes de *Serenoa repens* Bartr [Antiedémateuse action of a hexane extract of the stone fruit of *Serenoa repens* Bartr]. *Ann Pharm Fr.* 1983;41(6):55970.
- Gravas S., Samarinas M., Zacharouli K., Karatzas A., Tzortzis V., Koukoulis G., Melekos M. The effect of hexanic extract of *Serenoa repens* on prostatic inflammation: results from a randomized biopsy study. *World J Urol.* 2019 Mar;37(3):539544. doi: 10.1007/s0034501824091.
- Latil A., Pétrissans M.T., Rouquet J., Robert G., de la Taille A. Effects of hexanic extract of *Serenoa repens* (Permixon® 160 mg) on inflammation biomarkers in the treatment of lower urinary tract symptoms related to benign prostatic hyperplasia. *Prostate.* 2015 Dec;75(16):185767. doi: 10.1002/pros.23059.
- Penna G., Fibbi B., Amuchastegui S., Cossetti C., Aquilano F., Laverny G., Gacci M., Crescioli C., Maggi M., Adorini L. Human benign prostatic hyperplasia stromal cells as inducers and targets of chronic immunomediated inflammation. *J Immunol* 2009; 182: 40564064. doi: 10.4049/jimmunol.0801875.
- VelaNavarrete R. et al. Efficacy and safety of a hexanic extract of *Serenoa repens* (Permixon®) for the treatment of lower urinary tract symptoms associated with benign prostatic hyperplasia (LUTS/BPH): systematic review and metaanalysis of randomised controlled trials and observational studies. *BJU Int.* 2018, 122: 1049. doi: 10.1111/bju.14362. Epub 2018 Jun 6.
- de Combarieu E., Martinelli E.M., Pace R., Sardone N. Metabolomics study of *Saw palmetto* extracts based on 1H NMR spectroscopy. *Fitoterapia.* 2015 Apr;102:5660. doi: 10.1016/j.fitote.2015.02.007.

Повний список літератури знаходиться в редакції.

М. Лінкофф¹, С. Бхасін², П. Флеваріс³, Л.М. Мітчелл¹, С. Басарія² та співавт.¹ Координаційний центр клінічних досліджень, відділення серцево-судинної медицини, клініка Клівленда, м. Клівленд, США² Дослідницька програма чоловічого здоров'я: старіння та метаболізм, Brigham and Women's Hospital, Гарвардська медична школа, м. Бостон, США³ AbbVie Inc., м. Норт-Чикаго, США

Замісна терапія тестостероном у контексті серцево-судинної безпеки

Результати дослідження TRAVERSE

Серцево-судинні ефекти замісної терапії тестостероном (ЗТТ) у чоловіків середнього та похилого віку з гіпогонадізмом на сьогодні залишаються невизначеними. Представляємо до вашої уваги результати дослідження The Testosterone Replacement Therapy for Assessment of Long-term Vascular Events and Efficacy Response in Hypogonadal Men (TRAVERSE), мета якого полягала у визначенні впливу ЗТТ на частоту серйозних несприятливих серцево-судинних подій у чоловіків середнього та похилого віку з гіпогонадізмом та наявною кардіоваскулярною патологією або високим ризиком її виникнення.

Ключові слова: гіпогонадізм, серцево-судинні захворювання, тестостерон, замісна терапія тестостероном, серцево-судинний ризик, тестостерон-вмісний гель.

Серцево-судинні ефекти ЗТТ у чоловіків середнього та похилого віку з гіпогонадізмом на сьогодні залишаються невизначеними. Ретроспективні когортні дослідження за участю чоловіків, які отримували ЗТТ, показали суперечливі результати, причому одні продемонстрували підвищення, а інші – зниження серцево-судинного ризику [1-5]. Невеликі рандомізовані клінічні дослідження також не показали стійкого зв'язку лікування тестостероном із ризиком розвитку кардіоваскулярної патології, хоча жодне з них не було розроблено для систематичної оцінки серцево-судинних наслідків, і всі вони були недостатньо потужними та мали коротку тривалість [6-10].

Через суперечливі дані щодо серцево-судинної безпеки ЗТТ Управління з контролю якості харчових продуктів і медикаментів США (FDA) у 2015 році випустило вказівки, згідно з якими виробники схвалених препаратів тестостерону повинні проводити клінічні дослідження для оцінки впливу ЗТТ на серцево-судинний ризик [11]. Дослідження TRAVERSE (The Testosterone Replacement Therapy for Assessment of Long-term Vascular Events and Efficacy Response in Hypogonadal Men) було розроблено для визначення впливу ЗТТ на частоту серйозних несприятливих серцево-судинних подій у чоловіків середнього та похилого віку з гіпогонадізмом та наявними серцево-судинними захворюваннями (ССЗ) або високим ризиком їх виникнення.

Методи дослідження

Це рандомізоване подвійне сліпе плацебо-контрольоване дослідження не меншої ефективності IV фази було проведено у 316 центрах клінічних досліджень США [12].

У дослідженні брали участь чоловіки з діагностованими ССЗ або підвищеним кардіоваскулярним ризиком віком від 45 до 80 років та наявністю одного або більше симптомів гіпогонадізму, включаючи зниження сексуального потягу або лібідо, частоти спонтанної ерекції, підвищену втомлюваність або зниження енергії, пригнічений або депресивний настрій, втрату волосся в пахвовій чи лобковій ділянці або зменшення частоти гоління, відчуття припливів. Окрім того, в учасників повинно було

бути двічі зафіксовано рівні тестостерону в сироватці крові натще <300 нг/дл (10,4 нмоль/л), виміряні за допомогою рідинної хроматографії – тандемною мас-спектрометрії.

ССЗ визначалися за наявності клінічних або ангіографічних ознак ішемічної хвороби серця, цереброваскулярної патології або захворювань периферичних артерій. Підвищений серцево-судинний ризик визначався як наявність ≥ 3 факторів ризику, а саме: артеріальної гіпертензії, дисліпідемії, куріння, хронічної хвороби нирок 3-ї стадії, цукрового діабету, підвищеного рівня С-реактивного білка з високою чутливістю, віку ≥ 65 років або кальцієвого індексу Агатстона >75-го перцентилу для вікової категорії та расової приналежності.

Критерії виключення: вроджений або набутий тяжкий гіпогонадізм (рівень тестостерону <100 нг/дл [3,5 нмоль/л]), рак передміхурової залози (РПЗ) або наявність у ній вузликів в анамнезі, підвищений рівень простат-специфічного антигену (ПСА), тромбофілія та декомпенсована серцева недостатність. Окрім того, в дослідженні не могли брати участь пацієнти, які перенесли впродовж останніх 4 міс гострий коронарний синдром, інсульт, коронарну або периферичну реваскуляризацію або протягом останніх 6 міс отримували лікування тестостерон-вмісними препаратами чи андрогенними стероїдами.

Учасники дослідження були рандомно розподілені у співвідношенні 1:1 у групу лікування (щоденне застосування трансдермального 1,62% тестостерон-вмісного гелю) та групу контролю (щоденне застосування плацебо-гелю). Рандомізацію стратифікували відповідно до наявності або відсутності ССЗ. Щоб уникнути розкриття даних, пацієнти та дослідницька команда не мали доступу до інформації про вихідні рівні тестостерону, виміряні у центральній лабораторії. Коригування дози препарату для підтримання рівня тестостерону 350–750 нг/дл (12,1–26,0 нмоль/л) або для реагування на підвищення гематокриту >54% відбувалося централізовано за допомогою автоматизованого алгоритму. Чоловіки, які були випадковим чином розподілені в групу плацебо, проходили фіктивні коригування, щоб зберегти засліплення дослідження.

Застосування тестостерон-вмісного гелю або плацебо було припинено у пацієнтів із рівнем тестостерону >750 нг/дл або гематокритом >54% навіть після коригування до найнижчої дози, а також в осіб, у яких вперше діагностовано РПЗ або у яких виявлено підвищений ризик спроби суїциду.

Первинною кінцевою точкою було виникнення будь-якої події із числа великих несприятливих серцево-судинних подій (Major Adverse Cardiovascular Events): нефатального інфаркту міокарда, нефатального інсульту або смерті від серцево-судинних причин, з аналізом часу від рандомізації до події. Вторинною кінцевою точкою була поява вперше будь-якого компонента із сукупності смерті від серцево-судинних причин, виникнення нефатального інфаркту міокарда, нефатального інсульту або проведення коронарної реваскуляризації, перкутанного коронарного втручання та аортокоронарного шунтування з аналізом часу від рандомізації до події. Третинні кінцеві точки включали смерть з будь-якої причини, госпіталізацію або ургентне звернення із приводу серцевої недостатності, реваскуляризацію периферичних артерій, а також венозні тромбоемболічні події.

У цьому дослідженні не меншої ефективності автори використовували модель регресії пропорційних ризиків Кокса для оцінки відношення ризиків (ВР) та його двостороннього 95% довірчого інтервалу (ДІ) для первинної кінцевої події при застосуванні тестостерону в порівнянні з плацебо, із поправкою на ССЗ, що існували раніше.

Результати

Дослідження включало 2847 пацієнтів із наявними ССЗ та 2357 пацієнтів із підвищеним серцево-судинним ризиком. Вихідний середній рівень тестостерону в сироватці крові становив 227 нг/дл (7,8 нмоль/л), а міжквартильний діапазон – від 188 до 258 нг/дл (від 6,5 до 8,9 нмоль/л).

Середня (\pm SD) тривалість лікування та спостереження складала відповідно 21,8 \pm 14,2 і 33,1 \pm 12,0 міс у групі тестостерону та 21,6 \pm 14,0 і 32,9 \pm 12,1 міс у групі плацебо. Загалом 61,4 та 61,7% пацієнтів у групах тестостерону та плацебо відповідно припинили терапію; учасники отримували призначений препарат протягом 67,5 і 67,3% потенційного часу лікування відповідно. Загалом 1082 (20,8%) пацієнти вибули з дослідження до початку візитів, а ще 947 (18,2%) чоловіків не з'явилися на щезі наприкінці дослідження. Рівень відміни був подібним у двох досліджуваних групах.

Середня добова доза тестостерону становила 65 \pm 22 мг. Рівень тестостерону в сироватці крові, який вимірювали приблизно через 24 год після того, як пацієнт отримав дозу тестостерону або плацебо протягом дослідження, показано на рис. 1. Через 12 міс середнє підвищення

рівня тестостерону в сироватці крові становило у групі тестостерону 148 нг/дл (5,1 нмоль/л), міжквартильний діапазон від 34 до 312 нг/дл (від 1,2 до 10,8 нмоль/л) порівняно із середнім підвищенням у групі плацебо 14 нг/дл (0,5 нмоль/л), міжквартильний діапазон від -21 до 56 нг/дл (від -0,7 до 1,9 нмоль/л).

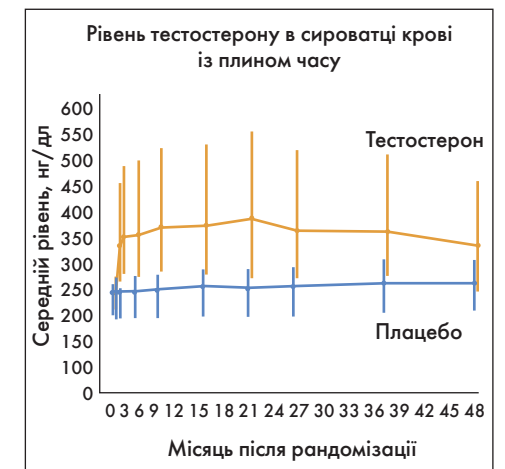


Рис. 1. Середній рівень тестостерону в сироватці крові

Первинна кінцева точка (вперше діагностована велика несприятлива серцево-судинна подія) була зареєстрована у 182 (7,0%) пацієнтів у групі тестостерону та у 190 (7,3%) – у групі плацебо (ВР 0,96; 95% ДІ 0,78–1,17; $p < 0,001$ для не меншої ефективності) (рис. 2А, таблиця). В аналізі основної чутливості (дані про події, які відбулися протягом >365 днів після прийому останньої дози) первинна кінцева точка була зареєстрована у 154 (5,9%) пацієнтів у групі тестостерону та у 152 (5,8%) – у групі плацебо (ВР 1,02; 95% ДІ 0,81–1,27; $p < 0,001$ для не меншої ефективності) (рис. 2В).

Жодних явних клінічно значущих відмінностей у частоті реєстрації вторинних кінцевих точок між досліджуваними групами не спостерігалось (рис. 2С). Вища частота тромбоемболії легеневої артерії (як компонента визначеної третинної кінцевої точки – венозних тромбоемболічних подій) мала місце у групі тестостерону порівняно із групою плацебо (0,9% проти 0,5%).

РПЗ виник у 12 (0,5%) пацієнтів у групі тестостерону та в 11 (0,4%) – у групі плацебо ($p = 0,87$). Підвищення ПСА порівняно з початковим рівнем було більшим у пацієнтів групи тестостерону, ніж у групі плацебо ($0,20 \pm 0,61$ нг/мл проти $0,08 \pm 0,90$ нг/мл відповідно; $p < 0,001$). Зміна середнього систолічного артеріального тиску від вихідного рівня протягом 6 міс у групі тестостерону становила 0,3 мм рт. ст. (95% ДІ від -0,3 до -0,9), у групі плацебо – 1,5 мм рт. ст. (95% ДІ від -2,0 до -0,9) ($p < 0,001$). Нефатальні аритмії, які вимагали втручання, виникли у 134 (5,2%) чоловіків у групі тестостерону та у 87 (3,3%) – у групі плацебо ($p = 0,001$); фібриляція передсердь відзначалася у 91

Продовження на стор. 12.

М. Лінкофф¹, С. Бхасін², П. Флеваріс³, Л.М. Мітчелл¹, С. Басарія² та співавт.

¹ Координаційний центр клінічних досліджень, відділення серцево-судинної медицини, клініка Клівленда, м. Клівленд, США

² Дослідницька програма чоловічого здоров'я: старіння та метаболізм, Brigham and Women's Hospital, Гарвардська медична школа, м. Бостон, США

³ AbbVie Inc., м. Норт-Чикаго, США

Замісна терапія тестостероном у контексті серцево-судинної безпеки

Продовження. Початок на стор. 11.

(3,5%) і 63 (2,4%) досліджуваних відповідно ($p=0,02$); гостре ураження нирок – у 60 (2,3%) і 40 (1,5%) пацієнтів відповідно ($p=0,04$).

Обговорення

Це рандомізоване плацебо-контрольоване дослідження було проведено з метою усунути невизначеність щодо того, чи підвищує серцево-судинний ризик застосування ЗТТ у чоловіків середнього та похилого віку з гіпогонадизмом. Серед 5198 пацієнтів, які отримували тестостерон або плацебо в середньому протягом 22 міс, ЗТТ не поступалася плацебо щодо частоти виникнення серйозних серцево-судинних подій. Показник ВР для первинної кінцевої точки становив 0,96 (95% ДІ 0,78-1,17), що є результатом не меншої ефективності, який був підтверджений аналізом чутливості з поправкою на вплив перерв або припинення прийому тестостерону чи плацебо.

FDA ініціювало перегляд серцево-судинної безпеки препаратів тестостерону в 2010 році, після того як невелике плацебо-контрольоване дослідження було передчасно припинено через підвищення частоти серцево-судинних подій серед пацієнтів, які отримували ЗТТ [14]. Проте наступні метааналізи показали різні результати, а більшість, включаючи нещодавній метааналіз на рівні пацієнтів [15], не підтвердили ці висновки. Серцево-судинні події у значенні дослідження не оцінювалися однаково, визначення були широкими та суперечливими, а самі дослідження не мали достатньої потужності. Ретроспективні обсерваційні дослідження, які були обмежені потенційною плутиною даних та упередженістю відбору, також показали суперечливі висновки [1-5], хоча автори одного аналізу великої медичної бази даних припустили, що вік ≥ 65 років або наявні ССЗ можуть бути важливими модифікаторами підвищеного ризику при ЗТТ [2]. Вік майже половини пацієнтів, які брали участь у поточному дослідженні, складав ≥ 65 років, і більше половини учасників мали ССЗ. Кількість первинних кінцевих подій ($n=372$) у цьому дослідженні була більшою, ніж у всіх попередніх рандомізованих дослідженнях серцево-судинної безпеки препаратів тестостерону, разом узятих.

Частота тромбоемболії легеневої артерії була вищою при застосуванні тестостерону, ніж у групі плацебо. Незважаючи на те що більшість зареєстрованих випадків тромбозу, пов'язаного з терапією тестостероном, реєструвалися у чоловіків із супутньою тромбофілією [16], метааналіз рандомізованих клінічних досліджень не показав зв'язку між венозними тромбоемболічними подіями та використанням препаратів тестостерону в більш широких когортах [15]. Висновки авторів цього дослідження підтверджують чинні рекомендації щодо того, що препарати тестостерону слід з обережністю застосовувати у чоловіків із тромбоемболічними подіями в анамнезі [17]. Серед пацієнтів, які отримували тестостерон, діагностувалося більше випадків нефатальних аритмій, що вимагали втручання, фібриляції передсердь і гострого ураження нирок,

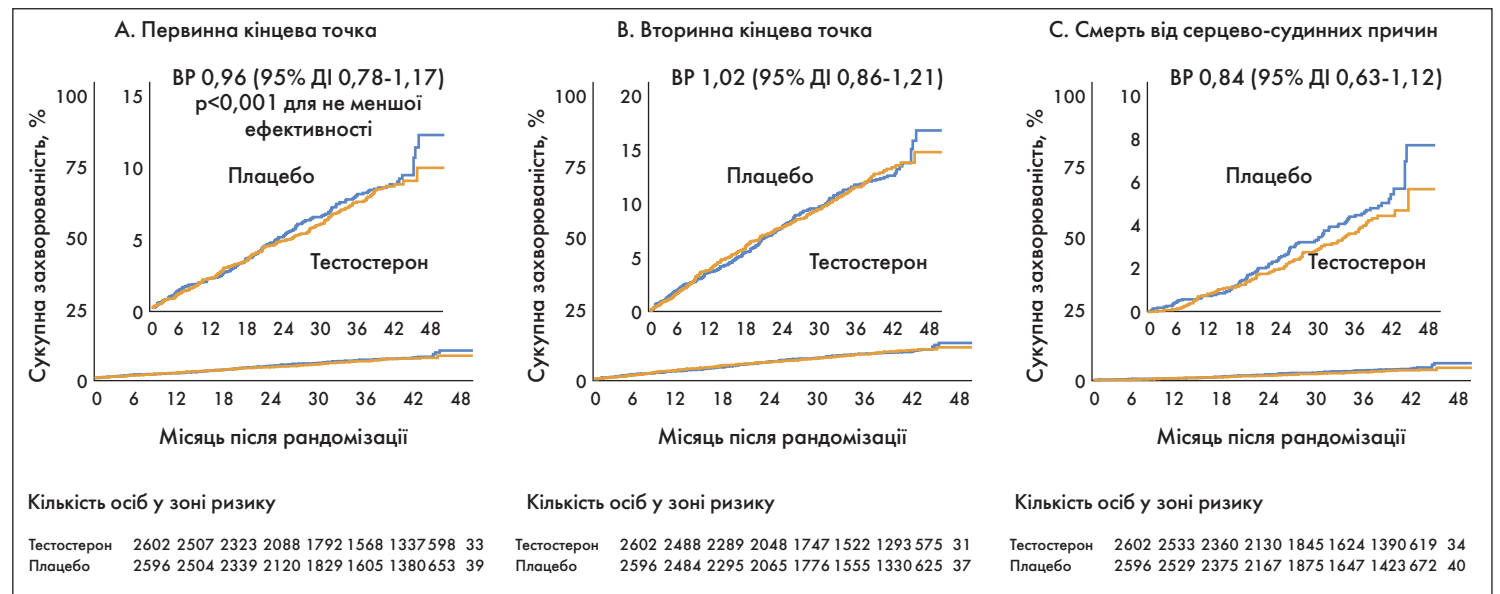


Рис. 2. Аналіз для первинної та вторинної кінцевих точок кардіоваскулярної безпеки

Таблиця. Встановлені серцево-судинні кінцеві точки			
Кінцева точка	Група тестостерону (n=2596)	Група плацебо (n=2602)	Відношення ризику (95% ДІ) [†]
	Кількість пацієнтів, %		
Первинна комплексна серцево-судинна кінцева точка: великі несприятливі серцеві події [†]	182 (7,0)	190 (7,3)	0,96 (0,78-1,17)
Вторинна комплексна серцево-судинна кінцева точка [‡]	269 (10,4)	264 (10,1)	1,02 (0,86-1,21)
Компоненти первинної і вторинної комплексних кінцевих точок			
Смерть від серцево-судинних причин	87 (3,4)	103 (4,0)	0,84 (0,63-1,12)
Нефатальний інфаркт міокарда	68 (2,6)	62 (2,4)	1,10 (0,78-1,56)
Нефатальний інсульт	36 (1,4)	38 (1,5)	0,94 (0,60-1,49)
Реваскуляризація коронарних артерій	144 (5,5)	121 (4,6)	1,20 (0,95-1,53)
Третинні кінцеві точки			
Смерть від будь-якої причини	144 (5,5)	148 (5,7)	0,98 (0,78-1,23)
Госпіталізація або терміновий візит із приводу серцевої недостатності	55 (2,1)	50 (1,9)	1,11 (0,76-1,62)
Реваскуляризація периферичних артерій	30 (1,2)	33 (1,3)	0,92 (0,56-1,51)
Венозні тромбоемболічні події [§]	44 (1,7)	30 (1,2)	1,46 (0,92-2,32)
Компоненти венозних тромбоемболічних подій [¶]			
Легенева емболія	24 (0,9)	12 (0,5)	–
Тромбоз глибоких вен	16 (0,6)	13 (0,5)	–
Інші периферичні венозні тромбози	11 (0,4)	12 (0,5)	–

[†] План аналізу не включав положення про коригування множинності при проведенні тестів на вторинні або інші кінцеві точки, тому результати представлені у вигляді точкових оцінок та 95% довірчих інтервалів. Ширина довірчих інтервалів не була скоригована для множинності, тому ці інтервали не слід використовувати для визначення остаточного ефекту лікування для вторинних кінцевих точок.

[‡] Комплексною кінцевою точкою основних несприятливих серцевих подій у первинному аналізі був перший випадок смерті від серцево-судинних причин, нефатальний інфаркт міокарда або нефатальний інсульт. $p<0,001$ для не меншої ефективності тестостерону порівняно із плацебо щодо цієї кінцевої точки.

[§] Вторинною комплексною серцево-судинною кінцевою точкою було перше виникнення компонентів первинної кінцевої точки (великі несприятливі серцеві події) плюс процедури коронарної реваскуляризації (черезшкірне коронарне втручання або аортокоронарне шунтування).

[¶] Венозні тромбоемболічні події включають легенева емболія, тромбоз глибоких вен та інші периферичні венозні тромбози. Інші периферичні венозні тромбози мають бути підтвержені за допомогою візуалізації та включати тромбоз вен голілки, ворітних, підключичних або мезентеріальних вен. Поверхневий тромбофлебіт сам по собі не вважався венозною тромбоемболічною подією.

^{††} Не було попередньо визначено плану для розрахунку відношення ризику щодо окремих компонентів венозних тромбоемболічних подій.

ніж серед тих, хто отримував плацебо; ці побічні явища були неочікуваними. Результати когортного дослідження показали, що нормалізація низьких рівнів тестостерону за допомогою ЗТТ була пов'язана зі зниженням частоти фібриляції передсердь [18]. У поточному дослідженні невелике підвищення артеріального тиску, що спостерігалось у групі тестостерону, було зіставним із тим, про

яке повідомлялося раніше щодо інших тестостерон-вмісних препаратів [19].

У дизайні цього дослідження вказано, що тестування на не нижчу серцево-судинну безпеку має проводитися серед усіх пацієнтів, які пройшли рандомізацію та отримали хоча б одну дозу тестостерону чи плацебо. Цей модифікований аналіз зберігає цілісність рандомізації, але може послабити

відмінності між групами та зменшення в бік не меншої ефективності, коли пацієнти не дотримуються призначеного лікування або припиняють його. Тому було заплановано три аналізи чутливості під час лікування та вказано, що дослідження не буде завершено, доки не буде накопичено щонайменше 256 первинних кінцевих подій, які відповідають критеріям для аналізу основної чутливості. Розглядаючи тільки ті кінцеві події, які відбулися, коли пацієнти отримували тестостерон чи плацебо, або протягом періоду фізіологічного ефекту після припинення застосування тестостерону чи плацебо, аналізи під час лікування можуть посилити сигнали безпеки, забезпечуючи більш конкретний облік результатів лікування тестостероном. Ці аналізи чутливості підтвердили висновки про не меншу ефективність.

Контрольовані дослідження показали, що використання тестостерону у чоловіків похилого віку покращує сексуальну функцію [27-29], збільшує мінеральну щільність кісткової тканини [30], коригує анемію нез'ясованого генезу [31, 32] та помірно зменшує симптоми депресії [33]. Проте, оскільки дефіцит тестостерону не є загрозливим для життя станом, невизначеність щодо серцево-судинних ризиків ЗТТ впливає на рішення лікарів і пацієнтів щодо призначення тестостерон-вмісних препаратів [17].

Висновки

Серед чоловіків із гіпогонадизмом і встановленими ССЗ або кількома факторами серцево-судинного ризику ЗТТ була зіставна із плацебо щодо виникнення серйозних серцево-судинних подій протягом у середньому 22-місячного періоду спостереження; крім того, загальна кількість побічних ефектів була незначною. Висновки авторів дослідження можуть сприяти більш обґрунтованому розгляду потенційних переваг і ризиків терапії тестостероном у чоловіків середнього та похилого віку із гіпогонадизмом.

Реферативний огляд підготувала
Марія Пригода

За матеріалами: M. Lincoff et al. Cardiovascular Safety of Testosterone-Replacement Therapy. N Engl J Med 2023;389:107-17. doi:10.1056/NEJMoa2215025.

I.В. Мироненко¹, відділення трансплантації та хірургії, М.О. Кондратюк¹, відділення трансплантації та хірургії органів черевної порожнини, Е.В. Свіржевський², відділення трансплантації органів, хірургії печінки та підшлункової залози

¹ ДУ «Інститут серця МОЗ України», м. Київ; ² Волинська обласна клінічна лікарня, м. Луцьк

Актуальні аспекти трансплантації нирки

За матеріалами конференції

Трансплантологія є однією з найважливіших галузей медицини, яка потребує постійного розвитку та вдосконалення. Актуальність її впровадження зумовлена зростаючою чисельністю пацієнтів молодого та середнього віку з термінальними стадіями захворювань різних органів. Наприкінці минулого року у м. Кропивницькому на базі лікарні Святого Луки за підтримки ДУ «Інститут серця МОЗ України» відбулася конференція «Актуальні аспекти трансплантології у закладах охорони здоров'я Кіровоградщини». Генеральний директор багатопрофільної лікарні Святого Луки, кардіоторакальний хірург, кандидат медичних наук Григорій Миколайович Урсол наголосив на важливості співпраці між медзакладами різних міст та проведення тематичних науково-практичних заходів за участю провідних фахівців галузі для обміну думками та обговорення найактуальніших питань розвитку трансплантології в Україні.

Ключові слова: трансплантологія, трансплантація нирки, хронічна хвороба нирок, швидкість клубочкової фільтрації, посттрансплантаційний супровід, діаліз, полікістоз нирок, нефректомія.



У конференції взяла участь і широко висвітлила тему ведення пацієнтів, які потребують трансплантації, лікар-нефролог відділення трансплантації та хірургії ДУ «Інститут серця МОЗ України»

Іванна Володимирівна Мироненко в доповіді «Показання до трансплантації нирки, додіалізна трансплантація, рідинна трансплантація та пересадка нирки від донора з діагностованою смертю мозку, посттрансплантаційний супровід – роль лікаря-нефролога».

Пересадка нирки показана людям, які мають термінальну стадію (V стадія) хронічної хвороби нирок (ХХН) і потребують нирковозамісної терапії. За визначенням Ініціативи щодо покращення глобальних результатів лікування захворювань нирок (Kidney Disease: Improving Global Outcomes – KDIGO) 2012 року, під ХХН розуміють порушення структури або функції нирок, що персистують більше 3 місяців. Пацієнт має бути направлений до трансплантолога, якщо розрахункова швидкість клубочкової фільтрації (ШКФ) становить <30 мл/хв/1,73 м² за рівнянням СКД-ЕРІ. Це відповідає IV стадії ниркової недостатності. Проте додаткове обстеження пацієнта на даному етапі та можливість використання додаткового часу для пошуку донора мають стимулювати лікарів до завчасної консультації щодо вибору тактики подальшого ведення ХХН. Формула Кокрофта – Голта може бути використана для розрахунку ШКФ у випадку призначення деяких груп препаратів, наприклад метформін, антикоагулянти.

До абсолютних протипоказань проведення трансплантації нирки відносяться:

- активний інфекційний процес;
- активна злоякісна пухлина (за винятком немеланомного раку шкіри);
- розлад вживання психоактивних речовин;
- гостра ниркова недостатність;
- неконтрольоване психічне захворювання.

Спікер наголосила, що відносним протипоказанням до трансплантації є будь-яке хронічне захворювання в стадії декомпенсації (за умов стабілізації стану пацієнта можна розглядати питання

про оперативне втручання); абсолютним протипоказанням – активна інфекція. Разом із тим хронічні вірусні гепатити на сьогодні не є протипоказанням до пересадки нирки. В Україні наявність у пацієнта ВІЛ-інфекції відносять до протипоказань для проведення трансплантації, хоча у світі хворі, яким активно проводиться антиретровірусна терапія, підлягають оперуванню. На сьогодні встановлені часові проміжки між періодом ремісії онкологічного захворювання та проведенням трансплантації нирки для кожного виду онкопатології (Chadban S.J. et al. KDIGO Clinical practice guideline on the evaluation and management of candidates for kidney transplantation, 2020). Додіалізна трансплантація за багатьма критеріями має кращі прогнози порівняно з трансплантацією реципієнтам, які перебувають на нирковозамісній терапії. Дане твердження не заперечує проведення трансплантації після початку діалізу терапії, але на додіалізному етапі ще не розвиваються певні ускладнення, пов'язані з проведенням замісної терапії.

Трансплантація може бути проведена як від живого донора, так і від донора з діагностованою смертю мозку після отримання згоди на вилучення органів. Згідно з Наказом МОЗ України від 07.06.2022 № 968 «Про затвердження Умов вилучення анатомічних матеріалів у живого донора та Переліку анатомічних матеріалів, дозволених до вилучення у живого донора (у тому числі анатомічних матеріалів, здатних до регенерації (самовідтворення))», родинним донором можуть виступати наступні особи з обов'язковим нотаріальним засвідченням документів, що підтверджують особу:

- чоловік, дружина: копія (копії) паспорта громадянина України (паспорта у формі пластикової карти типу ID-1, е-паспорта) та свідоцтва про шлюб;
- батько, мати, вітчим, мачуха, син, дочка, пасинок, падчерка, рідний брат, рідна сестра, двоюрідний брат, двоюрідна сестра, рідна тітка, рідний дядько, рідний племінник, рідна племінниця, дід, баба, прадід, прабаба, онук, онучка, правнук, правнучка: копія (копії) паспорта громадянина України (паспорта у формі пластикової карти типу ID-1, е-паспорта) або свідоцтва про народження, або свідоцтва про шлюб, або, у разі потреби, копія рішення суду про встановлення факту перебування у родинних відносинах;

- усиновлювач чи усиновлений, опікун чи піклувальник, особа, яка перебуває під опікою або піклуванням: копія (копії) паспорта громадянина України (паспорта у формі пластикової карти типу ID-1, е-паспорта) та документів, які підтверджують повноваження законних представників;

- особи, які спільно проживають, пов'язані спільним побутом і мають взаємні права та обов'язки, у тому числі особи, які спільно проживають, але не перебувають у шлюбі: копія (копії) паспорта громадянина України (паспорта у формі пластикової карти типу ID-1, е-паспорта) та копія рішення суду про встановлення факту перебування у родинних відносинах.

При скеруванні до трансплантолога особи, яка є потенційним реципієнтом, необхідно встановити її групу крові, щоб у майбутньому визначити сумісність. Кожен пацієнт має закріпленого лікаря-трансплантолога, який проводить амбулаторне спостереження після проведення оперативного втручання та виписки зі стаціонару. Перелік досліджень для лікарів, які працюють із Національною службою здоров'я України, у рамках амбулаторного посттрансплантаційного супроводу представлено у табл. 1, 2*.

Контроль концентрації імуносупресивних препаратів здійснюють під час кожного візиту до лікаря. Цей показник не є статичним, оскільки змінюється залежно від терміну давності проведення трансплантації та наявності супутніх захворювань. Функцію нирок також контролюють регулярно: рівні креатиніну, сечовини та електролітів відображають життєдіяльність трансплантата. Функцію печінки у пацієнтів після трансплантації нирки оцінюють один раз на 36 міс, частіше – за наявності вірусного гепатиту. Рівень амілази відображає функцію підшлункової залози, на яку впливають цитостатичні препарати, глюкокортикоїди, призводять до розвитку реактивних і некротичних панкреатитів. Гіперхолестеринемія виникає у пацієнтів після трансплантації на фоні прийому інгібіторів кальциневрину, тому контроль рівня даного показника входить до програми обстеження. Однак при медикаментозно-індукованому підвищенні рівня холестерину не варто одразу призначати високі дози статинів, оскільки інгібітори кальциневрину впливають на метаболізм статинів, підвищуючи їхню концентрацію у крові, тим самим збільшуючи ризик побічних дій. У разі високого ризику ускладнень за наявності гіперхолестеринемії статини слід призначати починаючи з невисоких доз, поступово підвищуючи дозу, щоб уникнути токсичного ефекту.

На фоні прийому високих доз гормональних і цитостатичних препаратів після трансплантації може змінюватися вуглеводний обмін. Відразу після операції спостерігається транзиторна гіперглікемія, тому дослідження концентрації глюкози в крові слід проводити в обов'язковому порядку. Якщо протягом 3 тижнів рівень глюкози підвищується >7,7 ммоль/л

натще та >11 ммоль/л після їди, встановлюється діагноз цукрового діабету, індукованого імуносупресією. Це потребує відповідного лікування: на початковому етапі призначають інсулінотерапію; якщо доза інсуліну <10 Од/добу, можна рекомендувати пероральні цукрознижуючі засоби. Спікер наголосила, що метформін варто призначати з обережністю й на основі розрахунку ШКФ.

У загальному аналізі крові звертають увагу на рівень лейкоцитів, оскільки побічною дією імунодепресантів є лейкоцитопенія, у результаті чого деякі препарати цієї групи можуть короткостроково відмінитися, зокрема мікофенолова кислота. У загальному аналізі сечі контролюють протеїнурію: наростання даного показника може свідчити як про розвиток тих чи інших захворювань, так і про відторгнення трансплантата. УЗД трансплантата з доплерографією судин проводиться при кожному візиті до трансплантолога.

Незалежно від того, якого профілю лікар і чи веде він пацієнтів після трансплантації (враховуючи, що кількість таких пацієнтів зростає), він має розуміти особливості медикаментозних взаємодій. Деякі препарати впливають на метаболізм такролімусу та циклоспорину, а отже, можуть спричинити передозування, погіршення функції нирок або недостатнє дозування зі збільшенням ризику відторгнення. Наступні лікарські засоби, а також грейпфрутовий сік, підвищують рівень такролімусу та циклоспорину в крові:

- блокатори кальцієвих каналів: верапаміл, дилтіазем, нікардипін, амлодипін;
- протигрибкові засоби: кетоконазол, ітраконазол, флуконазол;
- антибіотики: еритроміцин, кларитроміцин.

Знижують рівень цитостатиків у крові шляхом індукування метаболізму в печінці протисудомні (барбітурати, фенітоїн, карбамазепін) і протитуберкульозні (ізоніазид, рифампіцин) препарати.

Щоб отримати додаткову інформацію про медикаментозну взаємодію, можна скористатися програмою Lexicomp, наданою освітньою платформою Up To Date. Якщо лікарі за місцем проживання пацієнта піддають сумніву призначення того чи іншого препарату, необхідно звернутися безпосередньо до лікаря-трансплантолога.

Окреме питання – планування вагітності після трансплантації. Спікер зазначила, що, згідно зі звітом Американського товариства трансплантологів 2005 року, можна розглядати її планування, якщо після пересадки органа минуло не менше року. При цьому функція трансплантата є оптимальною (сироватковий рівень креатиніну <130 мкмоль/л без/з мінімальною протеїнурією). Крім того, відсутні протягом останнього року епізоди відторгнення трансплантата. Також мають бути відсутні супутні фетотоксичні інфекції, у т. ч. цитомегаловірусна. Вагітність допускається в тому випадку, коли пацієнт не приймає відомих тератогенних або фетотоксичних препаратів, а імуносупресивна терапія є стабільно ефективною

* СЕД АСКОД Національна служба здоров'я України. Документ № 6-12/11-24 від 09.01.2024 р.

I.В. Мироненко¹, відділення трансплантації та хірургії, М.О. Кондратюк¹, відділення трансплантації та хірургії органів черевної порожнини, Е.В. Свіржевський², відділення трансплантації органів, хірургії печінки та підшлункової залози

¹ ДУ «Інститут серця МОЗ України», м. Київ; ² Волинська обласна клінічна лікарня, м. Луцьк

Актуальні аспекти трансплантації нирки

Продовження. Початок на стор. 13.

Таблиця 1. Коди лабораторних досліджень у посттрансплантацийному періоді

Вид дослідження	Частота
Загальноклінічні обстеження:	
Аналіз сечі	Щомісячно
Клінічний аналіз крові	Щомісячно
Мультибіохімічний аналіз або біохімія	Щомісячно
Аналіз на холестерин/тригліцериди або на тригліцериди	Щомісячно
Коагулограма	Щомісячно
Аналіз крові на натрій	Щомісячно
Аналіз крові на кальцій	Щомісячно
Аналіз крові на калій	Щомісячно
Аналіз крові на хлориди	Щомісячно
Аналіз на прокальцитонін	Щомісячно
Додатково за напрямками трансплантації	
Трансплантація легень:	
Аналіз на газовий склад крові	Щомісячно
Посів на флору і чутливість до антибіотиків	Щомісячно
С-реактивний білок	Щомісячно
Глікований гемоглобін (код Т34010)	Щонайменше один раз на 3 міс
Феритин (код В34016)	Щонайменше один раз на 3 міс
Трансферин (код В34023)	Щонайменше один раз на 3 міс
Трансплантація нирки:	
С-реактивний білок	Щомісячно
Амілаза	Щомісячно
Урат/сечова кислота (код Ш4004)	Щомісячно
Лактатдегідрогеназа	Щомісячно
Імунологічний аналіз крові (код В33005)	Щонайменше один раз на 3 міс
Аналіз сечі на мікроальбумін (код А35011)	Щонайменше один раз на 3 міс
Трансплантація серця/серця і легень:	
С-реактивний білок	Щомісячно
Посів на флору і чутливість до антибіотиків	Щомісячно
Аналіз на мозковий натрійуретичний пептид	Щонайменше один раз на 3 міс
Аналіз крові на феритин (код В34016)	Щонайменше один раз на 3 міс
Аналіз крові на трансферин (код В34023)	Щонайменше один раз на 3 місяці
Аналіз крові на креатинкіназу	Щонайменше один раз на 3 міс
Глікований гемоглобін (код Т34010)	Щонайменше один раз на 3 міс
Аналіз крові на гормони щитоподібної залози: тироксин, тиреотропний гормон (тиреотропін, ТТГ) (коди Т34015 або Т34027+Т34028)	Щонайменше один раз на 3 міс
Трансплантація печінки:	
Аналіз крові на лактатдегідрогеназу	Щомісячно
Аналіз крові на амілазу	Щомісячно
Аналіз крові на ліпазу	Щомісячно
Аналіз на вітамін В (код Т34031)	Щонайменше один раз на 4 міс
Інфекційний скринінг:	
Гепатит В (ІБУ) ДНК HBV	Щонайменше один раз на 6 міс
Гепатит С (ІСУ) РНК ІСУ	
Серологічні маркери або аналіз на вірус Епштейна – Барр	
Серологічні маркери цитомегаловірусу	
Серологічні маркери токсоплазмозу	

Таблиця 2. Перелік кодів щодо визначення імуносупресорів (у крові або сироватці)

Код направлення	Код «спостереження»	Імуносупресивні препарати
		Такролімусу
В38001	59822-7	Такролімус [маса/об'єм] у сироватці або плазмі
	92728-5	Такролімус [маса/об'єм] у крові через 4 год після введення дози
		Сиролімусу
	29247-4	Сиролімус [маса/об'єм] у крові
	96462-7	Сиролімус [моль/об'єм] у крові за допомогою імунологічного аналізу
		Еверолімус
	50544-6	Еверолімус [маса/об'єм] у крові
	77349-9	Еверолімус [маса/об'єм] у крові за допомогою РХ/МС/МС – найменше
		Циклоспорин
	16703-1	Циклоспорин [маса/об'єм] у плазмі
3520-4	Циклоспорин [маса/об'єм] у крові	
14978-1	Циклоспорин [маса/об'єм] у крові за допомогою імунологічного аналізу	
55805-6	Циклоспорин [маса/об'єм] у крові за допомогою РХ/МС/МС	
	Азатіоприн	
16419-4	Азатіоприн [маса/об'єм] у сироватці або плазмі	
	Мікофенолат	
55806-4	Мікофенолат [маса/об'єм] у сироватці або плазмі за РХ/МС/МС	
70211-8	Мікофенолат [моль/об'єм] у сироватці або плазмі	

на підтримувальних рівнях. Попередити лікаря про намір планування вагітності слід не менш ніж за 3 місяці.

Загальна схема підтримувальної імуносупресивної терапії під час вагітності включає призначення комбінації інгібіторів кальциневрину (такролімус, циклоспорин), азатіоприну та низьких доз преднізолону. Слід пам'ятати, що прийом мікофенолату мофетилу/натрію необхідно припинити щонайменше за 6 тижнів до зачаття, сиролімусу – щонайменше за 12 тижнів, еверолімусу – щонайменше за 9 тижнів.

Усі пацієнти, які проходять корекцію імуносупресивної терапії, повинні ретельно контролювати функцію алотрансплантації протягом кількох місяців.



Доповідь «**Основні хірургічні аспекти трансплантації нирки**» представив лікар-хірург відділення трансплантації та хірургії органів черевної порожнини ДУ «Інститут серця МОЗ України» Микола Олександрович Кондратюк.

Виділяють три основні етапи трансплантації органів: вилучення органа з організму донора, back-table (обробка на століку), трансплантація органа реципієнту. Спікер розглянув техніку виконання першого етапу трансплантації з урахуванням анатомічних відмінностей правої та лівої нирок. Ліва нирка має коротшу артерію і довшу вену, натомість права – значно коротшу ниркову вену. Артерія правої нирки довша, але значна її частина розташована

під нижньою порожнистою веною (НПВ), що відіграє важливу роль як на етапі забору органа, так і при відновленні його функціонування в організмі реципієнта. Тому за технічними параметрами за однакових умов у більшості випадків вилучається ліва нирка.

Спікер зазначив, що комплексно обстежений донор, за наявності іншої здорової нирки, може зберігати працездатність без будь-якого впливу на інші органи й системи та подальшої інвалідації, що забезпечує проведення родинних трансплантацій з огляду на значно нижчий ризик відторгнення. При трупному заборі органів зазвичай проводиться комплексна торако-лапаротомія через хрестоподібний розріз для ефективного та повного вилучення органів. На етапі забору здійснюється мобілізація та взяття під контроль НПВ, черевного відділу аорти в ділянці біфуркації та мобілізація сечоводів для подальшого відновлення роботи нирок. Безпосередньо мобілізація нирки відбувається разом із паранефральною клітковиною і одним блоком з аортою та НПВ. При мультиорганному вилученні етап забору нирки проходить в останню чергу.

Другий етап вилучення нирки – back-table – передбачає подовжене розсічення аорти по передній стінці з візуалізацією гірл ниркових артерій. Також на столі при обробці органа проводять остаточне відмивання консервуючим розчином безпосередньо через ниркові артерії. Промивання органів проводять до моменту виділення чистого промивного розчину та зникнення крові. Далі проходить відсічення лівої ниркової артерії від НПВ (контроль якості відмивання), обережне поетапне розділення нирок зі збереженням усіх додаткових артерій. На кінцевому етапі – пакування та транспортування органів.

Непростим завданням для хірургів при вилученні органа є існування варіативних анатомічних особливостей, що ускладнює процес роботи в першу чергу із судинними пучками. Після забору органа виконуються реконструктивні втручання, хірургічні модифікації яких залежать від анатомії донора та реципієнта.

Спікер навів приклад корекції артеріального забезпечення нирок. За наявності верхньополосної артерії, яка відходить безпосередньо від ниркової, можна вилучити всі судини і вшити безпосередньо до здухвинної артерії реципієнту або, за технічних складностей, вилучити дану артерію, оскільки вона кровопостачає дуже невелику кількість нефронів, що в подальшому не впливатиме на життєдіяльність органа. Натомість за наявності у пацієнта окремої нижньополосної артерії, яка у 5% випадків відходить від черевного відділу аорти, незважаючи на малий діаметр, її слід зберегти й потім включити в кровотік, оскільки ця судина забезпечує кровопостачання сечоводу, і в разі її ушкодження може розвинути некроз, що в подальшому вимагатиме проведення повторного оперативного втручання.

За наявності двох магістральних ниркових артерій можливе проведення спільного співустя і його вшивання реципієнту. Якщо довжина артерій недостатня для встановлення співустя або вони мають різну довжину, їх вшивання у здухвинні судини проводять окремо одна від одної відповідно до їхньої довжини. Це зменшує ризик розвитку стенозів і звуження судин, що можуть розвиватися при зіставленні судин. Венозні реконструкції найчастіше проводяться на правій нирці, оскільки в ній коротка вена: зазвичай праву ниркову вену подовжують за рахунок НПВ.

Останній етап трансплантації нирки – розміщення органа в спеціально підготовленому ложі реципієнта. Оперативний доступ здійснюється ключкоподібним розрізом у проекції здухвинних судин. Ложе розташування нирки не співпадає анатомічно з розміщенням органа в донора. У ділянці здухвинних судин формується місце, куди укладається нирка. Спікер зауважив, що власні нирки реципієнта, за винятком випадку їх полікістозного ураження, не видаляють, оскільки їх видалення стане додатковим навантаженням на організм і не є доцільним (вони з часом склерозуються).

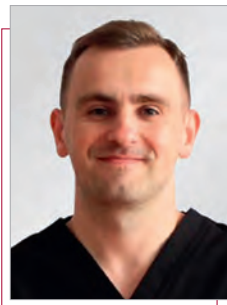
Ключкоподібний розріз і відповідне розташування органа полегшує доступ до сечового міхура та підшивання сечоводу. Судинні анастомози найчастіше проводяться за методикою «кінець вбік», що стосується як ниркової артерії, так і ниркової вени. Якщо розглядати питання вибору сторони для трансплантації, то найчастіше орган розміщується праворуч, що технічно значно простіше. Наступна трансплантація проводиться з протилежного боку. Після включення артеріальних структур, появи задовільного кольору трансплантата відбувається створення анастомозу сечоводу. Найчастіше сечовід закріплюють у стінку сечового міхура, при цьому дотримуються основного правила зіставлення – «від слизової до слизової». Потім виконують укріплення м'язового шару з утворенням антирефлексного захисту. Тому на етапі забору органа необхідно зберегти сечовід разом із брижею, що впливає на його кровопостачання. Якщо сечовід занадто короткий і його неможливо вшити в сечовий міхур реципієнта, проводиться закріплення «кінець у кінець» – сечовід донора в сечовід реципієнта. Такий метод має вищий ризик розвитку стриктури в місці формування анастомозу. Третій варіант анастомозу зазвичай використовується тільки при життєвих показаннях, коли сечовий міхур значно ушкоджений чи

видалений або пацієнт не може перебувати на перитонеальному діалізі чи гемодіалізі. У цьому випадку формується спеціальний резервуар із тонкого кишечника або безпосередньо виводиться нефростома. Даний спосіб анастомозу має найбільше ризиків розвитку інфікування та хронічного пієло-нефриту, що погіршує прогнози й життєдіяльність трансплантата. Анастомоз сечоводу завжди передбачає встановлення на стент, що значно зменшує ризик ускладнень: у світовій практиці без використання стента ризик ускладнень складає близько 10%.

До основних хірургічних посттрансплантаційних ускладнень відносять:

- інфекційні ускладнення: дуже важливим є дотримання правил септики та антисептики під час забору та трансплантації;
- лімфоцеле: під час забору нирки відбувається руйнування всієї лімфодренажної системи органа. Відновити даний процес неможливо, тому витікання лімфи здійснюється безпосередньо в прилеглі тканини. У випадках, коли лімфи забагато і вона не встигає всмоктуватися в оточуючі тканини, утворюється лімфоцеле або лімфорей. Найтяжчим ускладненням є стан, коли лімфоцеле набуває великих розмірів і може перетиснути як сечовід, так і судинні структури, що в результаті може призвести до тромбозу та трансплантатектомії;
- кровотечі: характерні для раннього посттрансплантаційного періоду;
- тромбози: артеріальні тромбози практично ніколи не трапляються, лише за недотримання техніки артеріального анастомозу. Венозні тромбози трапляються набагато частіше;
- стеноз ниркової артерії: можливий за недотримання техніки проведення анастомозу або відторгнення органа, коли відбувається ураження ендотелію судин;
- сечове затікання (уринома): за недотримання правил препарування сечоводів.

Показником задовільного функціонування трансплантата є виділення сечі ниркою на операційному столі через 2-3 хвилини після підключення органа до системи кровообігу. Також рожевий колір нирки, її задовільний тургор і наповнення є додатковими показниками успішної життєдіяльності трансплантата. Проте (частіше при трупних трансплантаціях) утворення сечі може відбуватися й пізніше. Ультразвукові методи діагностики та лабораторні показники азотного обміну як у сечі, так і в крові відображають ступінь подальшого функціонування нирки.



Поліморбідність пацієнтів часто відіграє важливу роль у вирішенні питання вибору тактики лікування. Про хірургічне лікування пацієнтів із патологією нирок розповів лікар-хірург відділення трансплантації органів, хірургії печінки та підшлункової залози Волинської обласної клінічної лікарні (ВОКЛ) Ерік Валерійович Свіржевський у доповіді «Оперативні втручання у хворих із ХХН V стадії. Передтрансплантаційна підготовка, доступи для діалізу».

Основна частка пацієнтів із даним діагнозом потребують проведення пересадки нирок, тому це значним чином впливає на діяльність інших органів і систем, що створює певну проблематику оперативних втручань у хворих із термінальною стадією ХХН і цирозом печінки. Серед найпоширеніших труднощів, з якими стикається хірург при оперативному веденні цієї

категорії пацієнтів, доповідач звернув увагу на наступні:

- страх хірурга перед пацієнтами з термінальним ураженням нирок. Наявність супутньої ниркової патології, гіпертонічної хвороби (часто важко контрольованої), хронічної анемії, метаболічних, ішемічних та об'ємних уражень серця, легеневої гіпертензії, коагулопатії, високої уремії та гіперкаліємії «лякають» хірургів і вони досить часто відмовляють таким пацієнтам в операції. Те ж саме стосується осіб із цирозом печінки, наявністю гіпопротеїнемії, речидивуючих шлунково-кишкових кровотеч, асцити, енцефалопатій та ін.;
- підвищений рівень летальності через основну та супутню патологію. У середньому в світі рівень летальності під час оперативного втручання у хворих на діалізі на 20% вищий, ніж в осіб із нормальною функцією нирок;
- пацієнти на діалізі рідше звертаються по медичну допомогу, «звикаючи» до хронічної інтоксикації та поганого самопочуття, не звертаючи увагу на будь-які симптоми інших захворювань;
- хворі з цирозом печінки часто помирають у реанімації від кровотеч без отримання необхідного обсягу лікування та шансу на трансплантацію. Велика кількість хірургів відмовляються займатися такими пацієнтами через безперспективність лікування.

Також діагноз «нерезектабельні пухлини печінки», який раніше був вираженням для пацієнтів і підлягав лише паліативному лікуванню, сьогодні є одним із основних показань до трансплантації печінки. У хворих даної категорії значну роль слід приділяти проведенню санаційної хірургії як етапу підготовки до трансплантації. Наявність хронічного вогнища потенційної інфекції на фоні імуносупресії може призводити до вторинного інфікування та генералізації інфекційного процесу. Доброякісні пухлини (поліпи, аденоми, кісти), передракові захворювання (високі хронічні виразки шлунка, стравохід Барретта при гастроєзофагеальній рефлюксії хвороби, дисплазія шийки матки та ін.) на фоні імуносупресивної терапії мають тенденцію до швидкої малігнізації. Фізична відсутність адекватного місця для трансплантації органа також становить певну проблему. Наприклад, нирки при полікістозі можуть займати весь заочеревинний простір аж до малого таза.

З огляду на те що нирки відіграють важливу роль у регуляції водно-сольового балансу, обміну речовин і виведення кінцевих продуктів життєдіяльності клітин, значна роль відводиться метаболічній хірургії в аспекті трансплантації. Зокрема, у пацієнтів із термінальною стадією ХХН часто зустрічається вторинний гіперпаратиреоз. Порушення обміну кальцію та фосфору призводить до остеопорозу, відкладення кальцію в тканинах і на стінках судин. Кальциноз судин значно підвищує кардіоваскулярний ризик. На кальциновану стінку артерії під час трансплантації важко й ризиковано накласти судинний анастомоз.

До частих супутніх захворювань при термінальному ураженні нирок відносять метаболічний синдром, ожиріння та цукровий діабет 2-го типу. У пацієнтів із морбідним ожирінням (індекс маси тіла >40) одним з основних та ефективних методів схуднення є бариатрична хірургія. Морбідне ожиріння збільшує загальний ризик смерті в 10 разів порівняно із загальною популяцією. Нормалізація ваги сприяє кращій компенсації артеріальної гіпертензії та цукрового діабету 2-го типу.

Доповідач звернув увагу на часту патологію, із якою стикаються хворі з ХХН, – полікістоз нирок (5% випадків).

Це аутосомно-домінантне або аутосомно-рецесивне захворювання, що проявляється заміщенням паренхіми нирки множинними кістами, збільшенням нирки в розмірах, часто до гігантських, здавленням оточуючих тканин та органів: печінки, кишечника, НПВ. Полікістоз нирки може також поєднуватися з полікістозом печінки. Перебіг захворювання може ускладнюватися крововиливами в кісти або їх нагноєнням. Тоді нефректомія проводиться в ургентному порядку. У пацієнтів на імуносупресивній терапії перебіг інфекційних ускладнень набагато тяжчий. На базі ВОКЛ такі втручання проводять як відкритим, так і лапароскопічним методом.

Спікер представив клінічний випадок підготовки до санаційної нефректомії з подальшим очікуванням трансплантації у пацієнта 47 років із ХХН V стадії, полікістозом нирок та заочеревинною гематомою внаслідок розриву кіст. Першим етапом оперативного лікування була правобічна нефректомія із зупинкою кровотечі та санацією гематоми. На другому етапі виконана трансплантація нирки. На третьому етапі пацієнту проведено видалення другої нирки внаслідок розриву кіст та санація вогнища інфекції.

Наступний клінічний випадок стосувався оперативного ведення ускладненого пієло-нефриту. Хворий 52 років потребував хірургічного лікування з приводу двостороннього ураження нирок, тяжких проявів сепсису та ХХН. Спочатку була видалена права нирка, а згодом була сформована артеріовенозна фістула для проведення гемодіалізу. Після цього виконана лівобічна нефректомія з метою санації вогнища інфекції, після чого хворий перебував у листі очікування донорської нирки. Після появи донора з діагностованою смертю мозку пацієнту була проведена трансплантація нирки.

Спікер зауважив, що при відносно нескладних втручаннях, таких як холецистектомія, слід також проводити санацію вогнища інфекції, оскільки калькульозний холецистит може ускладнюватися холангіолітіазом і механічною жовтяницею, біліарним панкреатитом і панкреонекрозом, гострим деструктивним холециститом з абсцедуванням та перитонітом. Після трансплантації нирки на фоні імуносупресії будь-які хірургічні ускладнення цього захворювання мають перебіг зі «стертою» клінічною картиною, швидко призводять до життєзагрозливих наслідків. Тому санаційна операція має бути виконана до трансплантації. Поліпоз жовчного міхура є показанням до холецистектомії в будь-якому випадку. Але на фоні імуносупресивної терапії ризик малігнізації поліпів значно збільшується, тому санація проводиться до пересадки органа. Видалення аденом паразитоподібних залоз при вторинному гіперпаратиреозі є типовим оперативним втручанням у цієї категорії хворих, оскільки медикаментозно досить складно досягти компенсації стану. Основними заходами підготовки пацієнта до проведення процедури діалізу є введення перманентних тунельних діалізних катетерів, встановлення артеріовенозних фістул для програмного діалізу та перитонеальних діалізних катетерів.

Трансплантація є надзвичайно перспективною в лікуванні хворих із кінцевими стадіями захворювань нирок. Належна підготовка реципієнта, ефективна робота з потенційним донором, наявність сучасної матеріально-технічної та юридичної бази дозволяють пацієнтам із термінальними стадіями ХХН мати шанс на повноцінне життя.

Підготувала Катерина Пашинська

Для покращення еректильної функції

Перший Аванафіл в Україні!



КИЇВСЬКИЙ ВІТАМІННИЙ ЗАВОД
Якість без компромісів!

РП МОЗ України №UA/17653/01/01, UA/17653/01/02 від 13.09.2019.
Інформація надана скорочено. З повною інформацією про препарат можна ознайомитися в інструкції для медичного застосування препарату. Інформація про лікарський засіб призначена для розповсюдження серед медичних і фармацевтичних працівників на спеціалізованих семінарах, конференціях, симпозиумах з медичної тематики.
Виробник. АТ «КИЇВСЬКИЙ ВІТАМІННИЙ ЗАВОД».
Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.
04073, Україна, м. Київ, вул. Копилівська, 38.

П.-Дж. Цай, Ш.-Я. Хунг, Ц.-Х. Лі, Б.-П. Цзянь, відділення урології, відділення хірургії, Юанська лікарня загального профілю, Тайвань (Республіка Китай)

Оцінка ефективності аванафілу при лікуванні еректильної дисфункції в умовах реальної клінічної практики

Аванафіл є інгібітором фосфодіестерази 5-го типу (ФДЕ-5) другого покоління зі швидким початком дії (15 хвилин), що дозволяє уникнути незручностей, пов'язаних із необхідністю очікування перед спробою статевих актів. Даних щодо його практичного застосування, включаючи ефективність лікування, все ще бракує. Представлене дослідження мало на меті проаналізувати результати лікування аванафілом пацієнтів з еректильною дисфункцією (ЕД) та визначити фактори, які впливають на його клінічну ефективність. Результати дослідження показали, що аванафіл є ефективним засобом для лікування ЕД і рівень задоволеності пацієнтів ним є високим. Виявлено додаткові фактори, врахування яких може покращити результати лікування. Таким чином, це перше дослідження, яке надає докази ефективності аванафілу щодо лікування ЕД в умовах реальної клінічної практики.

Ключові слова: еректильна дисфункція, передчасна еякуляція, інгібітори фосфодіестерази 5-го типу, аванафіл.

ЕД – нездатність чоловіка досягти та підтримувати ерекцію статевого члена, достатню для здійснення статевих актів. Глобальна поширеність ЕД становить від 3 до 76,5%, причому спостерігається тенденція до її збільшення з віком (10,6–35,0% – у чоловіків 18–40 років, 15,5–65,4% – у чоловіків 40–70 років і 27,7–94,9% – у чоловіків віком ≥ 70 років) (Kessler A. et al., 2019).

Відповідно до основних патологій, залучених у патогенез ЕД, її можна класифікувати на органічну, психогенну та змішану, причому останній тип є найбільш поширеним. Факторами ризику ЕД є вік, цукровий діабет, дисліпідемія, гіпертонія, серцево-судинні захворювання, передчасна еякуляція (ПЕ), доброякісна гіперплазія передміхурової залози, ожиріння, куріння та тривожність. ЕД має негативний вплив на психосоціальне здоров'я та якість життя і є предиктором серцево-судинних захворювань та смерті (European Association of Urology, 2023).

Лікування ЕД спрямоване на відновлення сексуального задоволення чоловіка/пари та покращення якості життя пацієнта з урахуванням його виражених потреб і вподобань. На ефективність терапії ЕД можуть впливати численні фактори, включаючи якість ерекції, небажані побічні ефекти, загальні очікування сексуальних партнерів від лікування та його вартість (Mulhall J.P. et al., 2018). Краще розуміння факторів, які чинять значний вплив на ефективність терапії, може допомогти адаптувати майбутні лікувальні стратегії та покращити їх результати.

До препаратів першої лінії лікування ЕД належать пероральні інгібітори ФДЕ-5, внутрішньокавернозні ін'єкції, місцевий/інтрауретральний алпростадил, вакуумні еректильні пристрої та низькоінтенсивна ударно-хвильова терапія (Burnett A.L. et al., 2018). Пероральні інгібітори ФДЕ-5, включаючи силденафіл, тадалафіл, варденафіл та аванафіл, є найпоширенішими препаратами першої лінії лікування ЕД. Предметом вивчення у цьому дослідженні був саме аванафіл, швидкодіючий і високоселективний інгібітор ФДЕ-5 другого покоління.

Клінічні дослідження показали, що аванафіл виявився ефективним засобом для лікування ЕД із хорошою переносимістю, однак фактори, пов'язані з успішністю лікування аванафілом, вивчені не були. У цьому дослідженні автори мали на меті відповісти на два питання:

- чи є аванафіл ефективним на практиці?
- чи повідомляють пацієнти з ЕД про високий рівень задоволеності лікуванням аванафілом?

З огляду на це було проведено перехресне обсерваційне дослідження для вивчення ефективності препарату аванафіл в умовах реальної клінічної практики, оціненої за допомогою валідованих опитувальників.

Методи

Вид дослідження та учасники

У 4-й фазі відкритого перехресного спостережного дослідження пацієнти з ЕД зверталися амбулаторно в період із листопада 2021 року по лютий 2023 року. Під час основного візиту (візит 1) збирався анамнез захворювання та проводилося фізикальне обстеження.

Усім учасникам пропонували заповнити анкету опитування щодо сексуального здоров'я чоловіків (ОСЗЧ) для оцінки еректильної функції в останні 6 місяців. Їм було призначено по дві упаковки аванафілу (4 таблетки по 200 мг в упаковці) для застосування за потреби з рекомендацією приймати препарат за ≥ 15 хв до статевих актів, із сексуальною стимуляцією для полегшення ерекції. Інформацію стосовно ефективності лікування, побічних реакцій та показників еректильної функції

оцінювали за допомогою анкети під час кожного наступного візиту (з інтервалом у 4 тижні).

Пацієнти, які мали в анамнезі рак передміхурової залози, серйозні психіатричні або хронічні серцево-легеневі захворювання, отримували будь-яку форму терапії нітрогліцерином або мали сексуальні контакти із чоловіками, були виключені з дослідження.

Оцінка результатів

Під час кожного наступного візиту (візити 2–6) використовувалася структурований опитувальник, який складався з 21 питання, для з'ясування особливостей застосування аванафілу в клінічній практиці. Опитувальник включав три розділи:

- розділ 1 – п'ять запитань про дозу, час прийому, контрольний список побічних ефектів від лікування та ступінь їх тяжкості, а також попередній анамнез лікування ЕД інгібіторами ФДЕ-5;

- розділ 2 – анкета ОСЗЧ, що складалася з п'яти пунктів. У зв'язку з коротким періодом лікування у цьому дослідженні дане опитування використовувалося для оцінки еректильної функції в учасників протягом останніх 4 тижнів під час контрольних візитів, а не протягом останніх 6 місяців. Тяжкість ЕД була класифікована за п'ятьма категоріями на основі загального балу ОСЗЧ: тяжка ЕД (1–7), помірна (8–11), від легкої до помірної (12–16), легка (17–21) та відсутність ЕД (22–25);

- розділ 3 – анкета опитування щодо задоволеності лікування еректильної дисфункції (ОЗЛЕД) з 11 пунктів. Кожне питання оцінювалося за 5-бальною шкалою, де вищий бал вказував на більшу ефективність лікування. Індекс ОЗЛЕД розраховувався шляхом множення загального бала на 1,82, у результаті чого отримували діапазон від 20 (найнижча ефективність) до 100 (найвища ефективність).

Задоволеність лікуванням визначалася як показник індексу ОЗЛЕД ≥ 60 , а незадоволеність – < 60 .

Результати

Загалом у дослідження було включено 234 чоловіки. Середній вік пацієнтів становив $54,6 \pm 11,9$ року. Майже половина (46,6%) хворих були теперішніми або колишніми курцями. Багато учасників мали супутні захворювання, найпоширенішими з яких були гіпогонадизм (40,7%), дисліпідемія (36,8%), артеріальна гіпертензія (31,6%) і цукровий діабет (20,9%), у 27,0% пацієнтів була наявна ПЕ. Середня тривалість ЕД становила $2,6 \pm 3,2$ року (діапазон – 0,3–20,0 року). Під час основного візиту середній загальний бал за шкалою ОСЗЧ становив $10,6 \pm 5,7$, що свідчило про помірний ступінь тяжкості ЕД.

Ефективність аванафілу

Опитування пройшли 112 (47,9%) чоловіків, середня тривалість спостереження становила $5,6 \pm 3,1$ тижня. Частка пацієнтів, які отримували аванафіл у дозі 100 мг, 200 мг і > 200 мг, становила 13,4, 82,1 та 4,5% відповідно.

На фоні лікування аванафілом середній загальний бал за ОСЗЧ значно збільшився, із $10,2 \pm 5,6$ на початковому етапі до $17,5 \pm 6,2$. Підвищення загального бала за ОСЗЧ на > 4 було досягнуто у 71,4% пацієнтів, при цьому на фоні прийому аванафілу еректильна функція нормалізувалася у 33,1% чоловіків.

У результаті лікування аванафілом середні бали за 11 пунктами анкети ОЗЛЕД, оцінені за 5-бальною шкалою, становили від 3,50 (запитання 2 «Наскільки результат лікування відповідає очікуванням?») до 4,24

(запитання 3 «Яка ймовірність продовження лікування?»). Середній бал за індексом даного опитувальника склав $77,22 \pm 15,91$, а рівень задоволеності пацієнтів лікуванням аванафілом сягав 87,5%.

Фактори, пов'язані з ефективністю лікування

У той час як 98 пацієнтів були задоволені лікуванням аванафілом (середній бал за індексом ОЗЛЕД – $81,2 \pm 12,4$), 14 чоловіків не були задоволені (середній бал за індексом ОЗЛЕД – $49,6 \pm 8,5$). Молодший вік, менша окружність талії та нижчий рівень ліпопротеїдів низької щільності були пов'язані з більшою успішністю лікування аванафілом. Щодо чоловічої статевої функції, то пацієнти, які були задоволені лікуванням аванафілом, мали меншу тривалість ЕД ($2,3 \pm 3,2$ року проти $4,4 \pm 3,7$ року), вищий загальний бал за шкалою ОСЗЧ на початковому етапі ($10,6 \pm 5,4$ проти $7,1 \pm 5,6$) та після лікування аванафілом ($18,8 \pm 5,0$ проти $8,3 \pm 5,6$). Також серед них більшим був відсоток тих, хто не приймав інгібітори ФДЕ-5, порівняно з чоловіками, які повідомили про незадоволеність лікуванням аванафілом (52,0% проти 14,3%). Хоча відсоток пацієнтів із ПЕ був майже однаковий в обох підгрупах (23,7% проти 28,6%), наявність ПЕ була значущим фактором, що впливав на задоволеність лікуванням аванафілом. У підгрупі задоволених пацієнтів частка чоловіків із наявною ПЕ була нижчою (1,0% проти 14,3%), але відсоток пацієнтів із набутою ПЕ – вищим (22,7% проти 14,3%), ніж у підгрупі незадоволених пацієнтів.

Вплив попередньої терапії інгібіторами ФДЕ-5

Серед 112 чоловіків, які відповіли на запитання анкети, 53 (47,3%) досліджуваних раніше не отримували терапії інгібіторами ФДЕ-5, а 59 (52,7%) осіб застосовували інші препарати цієї групи, окрім аванафілу. Аналіз підгруп продемонстрував, що більша частка пацієнтів у підгрупі, які не застосовували інгібітор ФДЕ-5, були задоволені лікуванням аванафілом порівняно з підгрупою, яка отримувала попередню терапію інгібітором ФДЕ-5 (96,2% проти 79,7%). Однак між досліджуваними підгрупами не було виявлено відмінностей у частці пацієнтів, які повідомили про підвищення загальної оцінки за ОСЗЧ на > 4 бали та будь-які побічні ефекти, пов'язані з лікуванням аванафілом, при однаковій тривалості спостереження.

Дані про безпеку лікування

У 46 (41,1%) чоловіків спостерігалася ≥ 1 побічного ефекту від лікування. Найпоширенішими з них були гіперемія шкіри (21,4%), головний біль (14,3%) і закладеність носа (11,6%). Усі небажані явища були легкими й не впливали на повсякденне життя пацієнтів.

Висновки

У щоденній клінічній практиці аванафіл продемонстрував хорошу ефективність і безпеку лікування чоловіків з ЕД. Задоволеність пацієнтів терапією була високою і залежала від кількох вихідних характеристик та стану еректильної функції на фоні лікування. Представлені дані підтверджують, що аванафіл є прийнятним лікарським засобом для лікування ЕД у пацієнтів, які бажають швидкого досягнення результату та терапії за потреби.

Реферативний огляд підготувала Дар'я Чорна

За матеріалами: Tsai P.-J., Hung S.-Y., Lee T.-H., Jiann B.-P. A real-world pilot study assessing treatment satisfaction with avanafil in patients with erectile dysfunction. Sex Med. 2024 Feb 7;12(1): qfae001.

Т.Е.Б. Йохансен¹, Г.М. Ленц², Д.М. Лівермор³, Д.К. Нікель⁴, Г. Жанель⁵ та співавт.

¹ Відділення урології, Університетська лікарня Осло, м. Осло, Норвегія; Інститут клінічної медицини, Університет Осло, м. Осло, Норвегія; Інститут клінічної медицини, Університет Орхуса, м. Орхус, Данія

² Кафедра акушерства та гінекології, Університет штату Вашингтон, м. Сіетл, США

³ Норвічська медична школа, Університет Східної Англії, м. Норвіч, Великобританія

⁴ Кафедра урології, Університет Квінз, м. Кінгстон, Канада

⁵ Кафедра медичної мікробіології та інфекційних хвороб, Університет Манітоби, м. Вінніпег, Канада

Застосування фосфоміцину трометамолу для профілактики інфекційних ускладнень при проведенні біопсії передміхурової залози

Консенсусна заява міжнародної мультидисциплінарної групи

Процедура трансректальної біопсії простати супроводжується високим ризиком інфекційних ускладнень, тому проведення антимікробної профілактики при цьому втручанні є обов'язковим. Однак зростання антибіотикорезистентності, а також нещодавні рекомендації щодо обмеження призначень фторхінолонів значно звужують спектр можливих варіантів такої профілактики. Міжнародною мультидисциплінарною групою експертів на основі літературних джерел та клінічного досвіду було розроблено ряд настанов стосовно запобігання інфекційним ускладненням при біопсії простати та обґрунтовано доцільність і переваги призначення з цією метою фосфоміцину.

Ключові слова: антибіотикопрофілактика, фосфоміцин, трансректальна біопсія простати, трансперинеальна біопсія простати.

Біопсія передміхурової залози (ПЗ) є золотим стандартом діагностики для підтвердження діагнозу раку ПЗ [1]. Процедура зазвичай виконується з використанням трансректального доступу і відома як трансректальна біопсія простати (ТРБП) під контролем ультразвуку. Пов'язані із цим втручанням постбіопсійні інфекційні ускладнення виникають приблизно у 5-10% чоловіків і у 1-3% випадків призводять до госпіталізації, незважаючи на проведення антимікробної профілактики [1-3].

Пошук оптимальної профілактичної стратегії наразі є проблематичним як через поширення резистентної кишкової палички [4], так і з огляду на нещодавні рекомендації відмовитися від застосування фторхінолонів, найбільш часто використовуваних із цією метою [5, 6]. Ключовим критерієм є те, що підбір антибіотиків має здійснюватися в контексті антимікробного менеджменту, який передбачає вибір відповідного препарату, дозування та тривалості терапії для запобігання або лікування інфекції, з мінімізацією можливого розвитку або поширення резистентних бактерій [7].

Перехід на трансперинеальну біопсію простати (ТПБП) наразі є загальноприйнятим і підтримується європейськими настановами, що значною мірою пов'язано з меншою інфекційною небезпечкою порівняно із ТРБП. Враховуючи, наскільки «класичні» препарати, такі як ко-тримоксазол і фторхінолони, скомпрометовані резистентністю, а прийом фторхінолонів ще й обмежений із позицій безпеки для пацієнта, надзвичайно важливо визначити альтернативні схеми профілактики, щоб зробити виконня біопсії ПЗ якомога безпечнішим.

Цей огляд проведений із метою визначення, чи забезпечує фосфоміцину трометамол адекватну профілактику при ТРБП, а також можливостей його застосування при ТПБП.

Міжнародна мультидисциплінарна група експертів на основі наявних доказових даних і настанов визначила основні клінічні ситуації для застосування фосфоміцину: профілактичне застосування при біопсії ПЗ та лікування інфекцій сечовивідних шляхів (ІСШ).

Були розроблені консенсусні твердження щодо наступних питань, пов'язаних із біопсією ПЗ і застосуванням фосфоміцину:

- необхідність антимікробної профілактики для запобігання інфекційним ускладненням при біопсії ПЗ;
- вплив антибіотикорезистентності, нових правил Європейського агентства з лікарських засобів (European Medicines Agency, EMA) та антимікробний менеджмент;
- роль неантимікробних профілактичних заходів;

- принципи антимікробної профілактики та вибір препаратів;
- роль фосфоміцину як профілактичного засобу при ТРБП і ТПБП.

Необхідність антимікробної профілактики з метою запобігання інфекційним ускладненням

Незважаючи на те що частота інфекційних ускладнень після ТПБП видається нижчою, ніж після ТРБП [3, 6], немає достатніх доказів для відмови від антимікробної профілактики при ТПБП. Загалом, аргументи на користь профілактики при ТПБП подібні до таких при трансуретральній резекції ПЗ.

Консенсусне твердження. Антимікробна профілактика є обов'язковою при ТРБП і є необхідною при ТПБП.

Вплив антибіотикорезистентності, нові правила ЕМА та антимікробний менеджмент

Консенсусне твердження. Зростаюча антибіотикорезистентність і вимоги до антимікробного менеджменту мають значний вплив на спектр антимікробних препаратів, доступних для профілактики при ТРБП. Нові правила ЕМА забороняють використання фторхінолонів для профілактики інфекційних ускладнень при проведенні ТРБП.

Роль неантимікробних профілактичних заходів

Консенсусне твердження. Окрім антибіотикопрофілактики існують інші ефективні заходи для зменшення інфекційних ускладнень при ТРБП, такі як дезінфекція анального каналу розчином повідон-йоду та перехід від ТРБП до ТПБП.

Принципи антимікробної профілактики та вибір антимікробних препаратів

Консенсусне твердження. Перевага надається антибактеріальному препарату, який буде присутнім у ПЗ, сечовивідних шляхах і кровотоку в необхідній концентрації на момент проведення біопсії та забезпечувати захист від інфекції протягом 24 год.

Роль фосфоміцину як засобу профілактики при трансректальній біопсії простати

Фармакологічні аспекти

Фосфоміцин порушує синтез клітинної стінки бактерій шляхом незворотного пригнічення ферменту *murA*, який бере участь у виробленні пептидогліканів. Ця дія є унікальною і відбувається на більш ранньому етапі синтезу клітинної стінки порівняно

з іншими широко використовуваними препаратами аналогічної дії (β-лактами або глікопептиди) [30-32].

Антибактеріальний спектр

Фосфоміцин активний проти грампозитивних і грамнегативних патогенів, у тому числі проти резистентних штамів і штамів із множинною медикаментозною стійкістю (MDR) [30, 33]. Резистентність до фосфоміцину може виникати через вроджені або набуті механізми [32, 34].

Існує небагато досліджень, які повідомляють про поширеність резистентної до фосфоміцину *Escherichia coli*, що колонізує кишечник. Однак аналіз резистентності до фосфоміцину при ІСШ, які також спричиняються кишковою флорою, свідчить, що частка таких патогенів складає <5%, тоді як рівень резистентності до фторхінолонів і триметоприму зазвичай сягає >20% і є набагато вищим у країнах, що розвиваються [37, 38].

Профіль безпеки

Фосфоміцину трометамол майже не має відомих лікарських взаємодій, а його профіль безпеки є сприятливим; серед побічних реакцій найчастіше повідомляють про шлунково-кишкові розлади (діарея, нудота, диспепсія та біль у животі), розлади нервової системи (головний біль і запаморочення) та суперінфекції, що є найбільш частими побічними реакціями на лікарські засоби [41]. Більшість небажаних явищ носять короткотривалий характер і проходять спонтанно. За результатами огляду безпеки та ефективності препаратів фосфоміцину, ЕМА рекомендує продовжувати застосування фосфоміцину трометамолу перорально для профілактики інфекційних ускладнень у чоловіків при проведенні біопсії ПЗ [42].

Фармакодинаміка

Період напіввиведення фосфоміцину становить приблизно 4 год після перорального прийому, при цьому більша частина препарату виводиться у незміненому вигляді із сечею шляхом клубочкової фільтрації (40-50% дози); він також виводиться з калом (18-28% дози) [41, 43]. Достатнє проникнення фосфоміцину в тканину ПЗ було доведено в дослідженнях у чоловіків, яким проводили трансуретральну резекцію ПЗ із приводу доброякісної гіперплазії ПЗ [44]. Терапевтичні концентрації фосфоміцину виявлялися протягом 17 год після прийому, що свідчить про перевагу його використання як профілактичного антимікробного засобу перед ТРБП. Пероральний прийом за 1-4 год до трансуретральної резекції ПЗ вважається оптимальним для досягнення початкових антибактеріальних концентрацій у тканині залози [45].

Показання та дозування

У Європі фосфоміцину трометамол показаний для лікування гострого неускладненого циститу у жінок, а також як періопераційна антибіотикопрофілактика ІСШ у дорослих чоловіків [41].

У настановах ЕМА рекомендована доза фосфоміцину для профілактики інфекційних ускладнень після ТРБП становить 3 г за 3 год до процедури та 3 г через 24 год після

процедури [41]. Така схема прийому підтверджується нещодавнім мережевим метааналізом, який показав, що дві дози фосфоміцину є більш ефективними для профілактики постбіопсійних ІСШ, ніж одна доза [46].

Клінічні докази

Існують численні докази на користь використання фосфоміцину для антибактеріальної профілактики при ТРБП. Порівняно зі стандартною терапією на основі фторхінолонів, застосування фосфоміцину перед ТРБП значно знижує частоту інфекційних ускладнень [33, 53-57]. Так, у пацієнтів, які отримували фосфоміцин, частота симптоматичних ІСШ була значно нижчою, ніж у тих, кому призначали ципрофлоксацин, відповідно до результатів ретроспективного огляду за участю 1109 хворих [55]. Крім того, у метааналізі чотирьох клінічних досліджень (n=2331), фосфоміцин асоціювався зі значно нижчою, ніж ципрофлоксацин, частотою фебрильних та афебрильних ІСШ [56].

Консенсусне твердження. Фосфоміцин відповідає всім вимогам до антимікробних препаратів, яким віддається перевага при проведенні ТРБП. Це твердження підкріплене доказами високого рівня, отриманими в добре спланованих дослідженнях.

Роль фосфоміцину як антибактеріального профілактичного засобу при проведенні ТПБП

Консенсусне твердження. Фосфоміцин потенційно відповідає вимогам для емпіричної профілактики при ТПБП. З'ясування його майбутньої ролі в даних умовах потребує подальших досліджень.

Висновки

Належна антимікробна профілактика інфекційних ускладнень при біопсії ПЗ є обов'язковою, а вибір антимікробного препарату має враховувати частоту ускладнень, рівень локальної антибіотикорезистентності, досвід проведення процедури, антимікробний менеджмент і рекомендації міжнародних настанов. Фосфоміцину трометамол є обґрунтованим вибором для періопераційної антимікробної профілактики ТРБП у дорослих чоловіків завдяки високому рівню чутливості, збереженню активності проти резистентних і MDR грамнегативних бактерій (особливо *E. coli*), короткій тривалості лікування, достатньому проникненню в тканину ПЗ, оптимальній фармакодинаміці та сприятливому профілю безпеки. Фосфоміцин також є потенційним кандидатом для емпіричної антибіотикопрофілактики при ТПБП, враховуючи рівень його пенетрації в ПЗ; однак необхідні подальші дослідження дії препарату саме при цьому методі втручання.

Реферативний огляд підготувала
Марія Ареф'єва

За матеріалами: Johansen T.E.B., Kulchavenya E., Lentz G.M., Livermore D.M., Nickel J.C., Zhanel G., Bonkat G. Fosfomycin Trometamol for the Prevention of Infectious Complications After Prostate Biopsy: A Consensus Statement by an International Multidisciplinary Group. *Eur Urol Focus*. 2022 Sep;8(5):1483-1492.

В.М. Григоренко, д. мед. н., професор, завідувач відділу відновної урології та новітніх технологій ДУ «Інститут урології ім. акад. О.Ф. Возіанова НАМН України», м. Київ

Практичні аспекти раціональної антибактеріальної терапії в урології

Інфекції сечовивідних шляхів (ІСШ) у всьому світі посідають провідне місце серед інфекційних захворювань дорослого населення. Поряд із тим серед фахівців зростає занепокоєння щодо тривалого зростання стійкості бактерій до більшості антибіотиків. Експерти провідних міжнародних товариств наголошують на необхідності розсудливого і виваженого призначення антимікробних препаратів. Про основні принципи раціональної антибіотикотерапії в урології, зокрема при проведенні діагностичних і хірургічних втручань, ми попросили розповісти завідувача відділу відновної урології та новітніх технологій ДУ «Інститут урології ім. акад. О.Ф. Возіанова НАМН України», доктора медичних наук, професора В'ячеслава Миколайовича Григоренка.



Раціональна (від латинського «ratio», що перекладається як «розумна», тобто «правильна») антибіотикотерапія основними завданнями в урології ставить лікування або зменшення запального процесу в тканині нирки та сечових шляхах. При

виборі конкретного лікарського засобу слід керуватися насамперед інформацією про збудник інфекційного процесу та спектр дії призначуваного антимікробного препарату.

Основою успішного лікування є дотримання загальних принципів антибіотикотерапії:

- виділення та ідентифікація збудників;
- вибір для лікування найбільш активного й найменш токсичного препарату;
- визначення оптимальних шляхів та доз введення антибіотика;
- своєчасний початок й оптимальна тривалість курсу лікування;
- розуміння характеру та частоти можливих побічних реакцій, пов'язаних із призначуваними препаратами;
- комбінування антибактеріальних лікарських засобів із метою посилення їх ефекту, покращення фармакокінетики та зниження частоти побічних реакцій.

Відповідно до сучасних рекомендацій, одним із препаратів першої лінії терапії неускладнених інфекцій нижніх сечових шляхів є фосфоміцину трометамол (Європейська асоціація урології – EAU, 2023). Фосфоміцин належить до групи фосфонатів (похідні фосфонові кислоти) і відзначається бактерицидним характером дії, в основі якого лежить порушення синтезу клітинної мембрани бактерій. Фосфоміцин має широкий спектр антибактеріальної активності й ефективний щодо найбільш поширених збудників ІСШ. Препарат активний відносно *Escherichia coli*, *Citrobacter spp.*, *Klebsiella spp.*, *Proteus spp.*, *Serratia spp.*, *Pseudomonas aeruginosa* та *Enterococcus faecalis*, навіть якщо вони стійкі до інших антибактеріальних препаратів.

Фосфоміцину трометамол застосовується ентерально, що дозволяє досягти високих концентрацій антибіотика в нирках, сечовому міхурі та передміхуровій залозі (ПЗ). Характерною особливістю препарату є наявність антиадгезивних властивостей, що перешкоджає фіксації бактерій на клітинах уроепітелію і, таким чином, запобігає створенню умов для хронізації процесу. Препарат виводиться в незміненому вигляді із сечею. Безумовною перевагою фосфоміцину є те, що його можна призначати вагітним.

Фосфоміцину трометамол показаний для лікування гострих неускладнених інфекцій нижніх сечовивідних шляхів, спричинених чутливими до фосфоміцину мікроорганізмами, у чоловіків, дівчат віком від 12 років і жінок. Препарат застосовують профілактично під час діагностичних процедур і хірургічних втручань у дорослих пацієнтів. До найчастіших побічних реакцій при одноразовому прийомі фосфоміцину трометамолу належать порушення роботи шлунково-кишкового тракту (ШКТ), в основному діарея. Ці явища зазвичай нетривалі й минають самостійно. Одночасний прийом із метоклопрамідом та іншими препаратами, які підвищують моторику ШКТ, знижує всмоктування фосфоміцину, що призводить до зменшення його концентрації у плазмі та сечі.

З метою профілактики інфікування сечовивідних шляхів при хірургічному втручанні, трансуретральних діагностичних дослідженнях фосфоміцину трометамол (на прикладі препарату Урофосцин® виробництва

АТ «Київмедпрепарат», фармацевтична корпорація «Артеріум», лідер роздрібного ринку антибактеріальних препаратів) призначають за наступною схемою:

- перша доза 3 г – за 3 год до втручання;
- друга доза 3 г – через 24 год після втручання.

Одним із таких досліджень є біопсія ПЗ, яку проводять за підозри на рак ПЗ. Найбільш часто застосовуваний доступ для проведення біопсії ПЗ – трансректальний – характеризується

*База даних Pharmsplorer, ТОВ «Проксіма Рісерч», 2009-2024.

більш високим ризиком розвитку постбіопсійних інфекційних ускладнень порівняно з трансперинеальним, тому наразі рекомендовано віддавати перевагу останньому. Важливим аспектом профілактики ІСШ також є дезінфекція промежини при трансперинеальному доступі або зрошення прямої кишки повідоніодом – при трансректальному.

За умов дотримання стратегії обмеження призначень фторхінолонів вибір препарату для антибіотикопрофілактики при біопсії ПЗ повинен бути одним із наступних варіантів:

- цільова профілактика (на основі результатів дослідження ректального мазка або посіву кала);

- посилена профілактика (два або більше антибіотиків різних класів);
- призначення альтернативного антибіотика (фосфоміцину трометамол, або цефалоспорин, або аміноглікозид).

Важливою перевагою застосування фосфоміцину для запобігання постбіопсійним інфекційним ускладненням є те, що він проявляє активність по відношенню як до флори кишечника, так і до сечовивідної системи. Таким чином, одночасно досягається необхідний ефект як щодо ерадикації збудників, так і щодо профілактики можливих ускладнень та розвитку інфекційно-запальних процесів як наслідку проведеної процедури.

3

УРОФОСЦИН®

лікування циститу за 1 прийом^{2,3}

- **Виражена бактерицидна та антиадгезивна дія** (щодо найчастіших збудників гострого циститу)²
- **Забезпечує до 99% ерадикації *E. coli*** (основного збудника ГНЦ)^{1,2}
- **Висока ефективність та комплаєнс: 1 прийом – 48 годин терапевтичної концентрації²**

1 пакет-саше містить фосфоміцину трометамолу 5,631 г в перерахунку на 100% речовину, що еквівалентно 3 г фосфоміцину.
ЛІКАРСЬКА ФОРМА. Гранули для орального розчину. **ФАРМАКОТЕРАПЕВТИЧНА ГРУПА.** Протимікробні засоби для системного застосування. Інші протимікробні засоби. Код АТХ J01X X01. **ФАРМАКОДИНАМІКА.** Урофосцин® має широкий спектр антибактеріальної дії. Він ефективний відносно штамів збудників інфекцій сечовивідних шляхів, які найчастіше виділяються: *E. coli*, *Citrobacter spp.*, *Klebsiella spp.*, *Proteus mirabilis*, *Enterobacter spp.*, *S. faecalis* та *Enterococcus faecalis*, — навіть якщо вони стійкі до інших антибактеріальних препаратів. Препарат діє також на пеніцилінозостійкі штамів. Крім того, Урофосцин® знижує адгезію бактерій на епітелії слизової оболонки сечового міхура, яка може бути провокуючим фактором розвитку рецидивуючих інфекцій. **ФАРМАКОКІНЕТИКА.** Після прийому внутрішньо приблизно 50% фосфоміцину трометамолу швидко всмоктується. Після прийому 50 мг/кг маси тіла час досягнення максимальної концентрації (C_{max}) становить 2–2,5 години і максимальна концентрація (C_{max}) становить 20–30 мг/мл. Період напіввиведення з плазми крові становить приблизно 4 години. Після одноразового прийому 3 г фосфоміцину трометамолу концентрація в сечі 1800–3000 мг/мл досягається через 2–4 години. Терапевтично ефективні концентрації (200–300 мг/мл) зберігаються до 48 годин після введення. 40–50% дози виводиться із сечею протягом перших 48 годин у незміненому вигляді. **ПОКАЗАННЯ.** Лікування гострих неускладнених інфекцій нижніх сечовивідних шляхів, спричинених чутливими до фосфоміцину мікроорганізмами, у чоловіків, у дівчат віком від 12 років та жінок. Профілактика під час діагностичних процедур та хірургічних втручань у дорослих пацієнтів.
 ГНЦ — гострий неускладнений цистит.
¹ Silver LL. (2017). Fosfomicin: mechanism and resistance. Cold Spring Harb. Perspect. Med. 1; 7(2): a025262.
² Інструкція для медичного застосування лікарського засобу Урофосцин®, гранули для орального розчину.
³ Звичайною разовою дозою для дорослих, у т.ч. пацієнтів літнього віку (вік до 75 років), у гострій фазі захворювання становить 3 г (1 пакет) одноразово.
Рестриційне посвідчення: UA/15454/01/01, термін дії необмежений з 29.03.2021.
Виробник. АТ «Київмедпрепарат» (Україна, 01032, м. Київ, вул. Сакаганського, 139). Інформація наведено в скороченому вигляді, повна інформація викладена в Інструкції для медичного застосування лікарського засобу Урофосцин®, гранули для орального розчину. Інформація виключно для медичних та фармацевтичних працівників. Для використання у професійній діяльності. Розповсюджується на спеціалізованих конференціях, семінарах, симпозиумах з медичної тематики. Дата останнього перегляду інформаційного матеріалу: 21.03.2024.

«Артеріум» Фармацевтична Корпорація
www.arterium.ua

Ближче до людей
ARTERIUM

Оновлення в лікуванні доброякісної гіперплазії передміхурової залози та роль мінімально інвазивних хірургічних процедур

Симптоми з боку нижніх сечових шляхів (СНСШ), викликані доброякісною гіперплазією передміхурової залози (ДГПЗ), суттєво впливають на якість життя чоловіків. Динамічне спостереження та медикаментозне лікування з використанням широкого спектра препаратів можуть давати терапевтичний ефект. Проте хірургічне втручання залишається одним із найбільш ефективних рішень у пацієнтів із тяжкими формами цього захворювання. Трансуретральна резекція простати (ТУРП) є золотим стандартом хірургічного лікування. Утім з'являються й альтернативні методи, зокрема лазерна абляція простати за допомогою гольмієвого й тулієвого лазера (HoLEP і ThuLEP), а також роботизована водоструминна терапія (акваабляція), спрямовані на зниження післяопераційної захворюваності. Мінімально інвазивні хірургічні процедури (МІХП), що проводяться амбулаторно під місцевою анестезією або седацією, мають усе ширше застосування, особливо у хворих із високим хірургічним ризиком через супутню патологію.

Ключові слова: симптоми нижніх сечових шляхів, доброякісна гіперплазія передміхурової залози, трансуретральна резекція простати, лазерна абляція, акваабляція, мінімально інвазивні хірургічні процедури.

ДГПЗ – це неракове збільшення передміхурової залози (ПЗ) внаслідок андрогенного впливу дигідротестостерону – метаболіту, що утворюється з тестостерону під дією ферменту 5 α -редуктази [1].

Загалом, 50% чоловіків віком 60 років і 90% віком 85 років мають зміни, характерні для ДГПЗ, на мікроскопічному рівні; однак лише 50% пацієнтів із такою гістологічною картиною матимуть видиме збільшення об'єму ПЗ, і приблизно у 50% із них розвинуться симптоми [3]. Тому найбільш прийнятним визначенням цього стану є «симптоми нижніх сечових шляхів», враховуючи, що збільшення ПЗ є лише одним із факторів, пов'язаних із появою симптомів. Поширеність СНСШ становить від 10 до 30% у чоловіків віком 60-70 років і 30% – в осіб віком 80 років [4].

Тяжкість захворювання можна оцінити за допомогою відповідних опитувальників, зокрема Міжнародної шкали оцінки простатичних симптомів (IPSS), яка складається із семи питань, що оцінюються за шкалою Лайкєрта від 0 до 5 балів, а загальний бал коливається від 0 до 35 [5]. На основі суми балів симптоми можна класифікувати як легкі (0-7 балів), помірні (8-19 балів) або тяжкі (20-35 балів). Додаткове запитання оцінює загальний вплив на якість життя (0-6 балів) [5]. Довгострокові ускладнення ДГПЗ включають гостру затримку сечі, рецидивуючі інфекції сечовивідних шляхів, камені в сечовому міхурі та постобструктивну ниркову недостатність. Гостра затримка сечі є одним із найчастіших ускладнень, ризик якого становить до 14% протягом 10 років у пацієнтів із ПЗ великого розміру та помірними й тяжкими симптомами [6].

Медикаментозна терапія

Природний перебіг ДГПЗ демонструє, що прогресування симптомів відбувається дуже повільно, а серйозні ускладнення трапляються нечасто. Динамічне спостереження та модифікація способу життя доцільні за наявності в пацієнта легких симптомів. Фізична активність може зменшувати прояви простатизму, тому регулярні фізичні вправи є частиною загального комплексу лікування [7]. Клініцисти часто радять уникати подразників, пов'язаних із харчуванням, таких як кава, гостра їжа та алкоголь, хоча доказів на користь цих рекомендацій майже немає [8].

У пацієнтів із помірними симптомами α -блокатори є терапією першої лінії, яка зменшує симптоми на 30-40% і покращує

сечовипускання на 20-25% [9]. Поширеними побічними ефектами застосування α -блокаторів є гіпотонія та порушення еякуляції. У даному випадку інгібітори 5 α -редуктази можуть сприяти помітному зменшенню симптомів (15-30%) і розміру ПЗ, знижуючи ризик ДГПЗ і потребу в хірургічному втручанні. Проте покращення стану відбувається із затримкою (3-6 міс), при цьому препарати даної групи найбільш ефективні у пацієнтів із великою ПЗ (>30 см³) за умови довгострокового лікування [9, 10].

Чоловіків слід попередити, що побічні ефекти включають сексуальну дисфункцію (наприклад, розлади ерекції та еякуляції). В осіб із великим розміром ПЗ за наявності вираженої симптоматики комбіноване застосування α -блокаторів та інгібіторів ангіотензинперетворюючого ферменту може сприяти швидшому купіруванню симптомів і зниженню частоти довгострокових ускладнень.

Призначення інших препаратів можна розглядати за наявності специфічних симптомів. Результати клінічних досліджень інгібіторів фосфодіестерази (іФДЕ), таких як тадалафіл, вказують на те, що вони можуть мати незначну перевагу над плацебо у зменшенні СНСШ [11]. Хоча існує потенційний ризик розвитку гіпотензії при поєднанні їх прийому з α -адреноблокаторами, нещодавній метааналіз показав, що одночасне лікування α -блокаторами та іФДЕ не збільшує частоту небажаних побічних ефектів, спричинених гіпотензією [12]. Тадалафіл можна розглядати у пацієнтів зі стійкими симптомами в контексті супутньої еректильної дисфункції, хоча це вимагає ретельного моніторингу небажаних побічних реакцій.

СНСШ внаслідок ДГПЗ можуть супроводжуватися імперативними позивами до сечовипускання, підвищенням частоти сечовипускання та нетримання сечі через гіперактивність детрузора (надмірну активність сечового міхура). У цих випадках агоністи β_3 -адренергічних рецепторів, такі як мірабегрон і вібегрон, стимулюють розслаблення детрузора, не порушуючи скоротливості сечового міхура. Згідно з наявними даними клінічних досліджень, вони можуть бути ефективними у зменшенні іритативних симптомів [13]. Їх можна застосовувати окремо або в комбінації з антихолінергічними засобами. Поширені побічні ефекти включають підвищення артеріального тиску.

Екстракти насіння гарбуза звичайного (*Cucurbita pepo*) та африканської сливи (*Pygeum africanum*) у деяких невеликих клінічних дослідженнях показали помірну ефективність у зменшенні симптомів [15]. Прийом цих засобів супроводжується меншою кількістю побічних ефектів, але з огляду на обмежену ефективність їхня роль у лікуванні СНСШ є обмеженою.

Хірургічне лікування та МІХП

ТУРП є однією з найпоширеніших методик хірургічного лікування, ймовірність поліпшення симптомів при якій становить від 75 до 96%. Втручання є короткочасним (зазвичай триває 60 хв) і потребує загальної або спинномозкової анестезії. Гіперплазовані тканини ПЗ видаляються через уретру за допомогою резектоскопа, після чого пацієнту встановлюється катетер у сечовий міхур на кілька днів, що потребує короткострокової госпіталізації [16].

Захворюваність, пов'язана з ТУРП, коливається в межах від 5 до 30%. Інтраопераційні ускладнення включають неконтрольовану кровотечу та ТУРП-синдром (капсулярна перфорація з подальшим масивним поглинанням іригаційної рідини), наслідками якого можуть бути дилатційна гіпонатріємія, гостра ниркова недостатність, спричинена гемолізом, набряк головного мозку і навіть смерть [17].

Ранні післяопераційні ускладнення представлені гематурією, яка може зберігатися до 6 тижнів, та інфекцією; натомість пізні ускладнення включають стриктуру уретри (<10%), фіброз шийки сечового міхура та нетримання сечі (близько 1%) [18, 19]. Найбільш частим пізнім побічним ефектом ТУРП є ретроградна еякуляція (у 66-86% прооперованих пацієнтів); вона може призводити до стерильності, але не впливати на досягнення оргазму. У 10-15% чоловіків розвивається психогенна еректильна дисфункція внаслідок ТУРП, у 2-5% осіб має місце еректильна дисфункція, спричинена хірургічним втручанням [20, 21]. Частота повторних операцій становить близько 3,3%, в основному пов'язаних із вищезгаданими пізніми ускладненнями [22, 23]. Удосконалення техніки ТУРП, включаючи використання біполярної енергії, сприяло зниженню ризику ТУРП-синдрому та кровотечі [23].

Альтернативи ТУРП, що проводяться під спинномозковою анестезією

Наразі існує кілька хірургічних процедур із застосуванням лазерних пристроїв для лікування ДГПЗ, які дозволяють використовувати фізіологічний розчин як іригаційне середовище (із тими ж перевагами, що й біполярна ТУРП). Оперативне втручання виконується в амбулаторних умовах під спинномозковою анестезією з обов'язковим встановленням сечового катетера на період у середньому від 24 до 48 год [24]. Лазерна енуклеація використовує техніку, яка, подібно до відкритої операції, полягає в резекції середньої та бічних часток від *vegetation* до шийки сечового міхура з подальшим подібненням хірургічного матеріалу в сечовому міхурі для патологоанатомічного дослідження за допомогою гольмієвого (HoLEP)

або тулієвого (ThuLEP) лазера. Ця процедура дає результати, порівнянні з ТУРП, але при меншій захворюваності та тривалості госпіталізації [24, 25].

Ще один метод – лазерна абляція – використовує лазер для припікання залозистої тканини до досягнення адекватної прохідності простатичного каналу. Аналогічно фотоселективна вапоризація простати (ФВП) використовує для цього зелене світло [26]. До недоліків процедур абляції та вапоризації відносять неможливість отримання матеріалу для біопсії та більшу, ніж при ТУРП, тривалість дизурії. При цьому перевагами зазначених втручань порівняно з ТУРП є коротший термін перебування в лікарні, нижча частота післяопераційної кровотечі та менша необхідність у катетеризації сечового міхура за схожих результатів із точки зору покращення симптомів [25, 26].

Зрештою, водоструминна терапія (акваабляція) – нещодавно розроблена хірургічна процедура, яка за допомогою візуалізації в режимі реального часу та ультразвукового моніторингу використовує високошвидкісний ненагрітий струмінь стерильного фізіологічного розчину для висічення гіперплазованої тканини ПЗ. Ця процедура, ймовірно, настільки ж ефективна, як і ТУРП, але пов'язана з меншою частотою виникнення проблем з еякуляцією за незначної різниці у впливі на еректильну функцію [27].

МІХП: альтернативи ТУРП із використанням місцевої анестезії або седації

З огляду на те що значна частка пацієнтів із помірними або тяжкими СНСШ – це чоловіки похилого віку з високим хірургічним ризиком, в урологічній практиці активно впроваджуються мінімально інвазивні альтернативи. Останні, на відміну від вищеописаних методик, можуть виконуватися під місцевою анестезією в амбулаторних умовах та з вибірковою післяпроцедурною катетеризацією. МІХП, за винятком артеріальної емболізації, у цілому не призначені для лікування хворих із ПЗ великого розміру.

До МІХП відносять наступні методики:

- **Емболізація артерій простати (ЕАП):** через пункцію стегнової або променевої артерії з урахуванням передопераційної оцінки (за допомогою комп'ютерної або магнітно-резонансної томографії) анатомії тазових артерій виконується суперселективна мікрокатетеризація та емболізація артерій ПЗ із метою індукції некрозу її тканин [28]. Процедура проводиться з використанням емболізуючих часточок, тип і розмір яких варіюється у широкому діапазоні [29].

- **Ліфтинг простатичної частини уретри (ЛПЧУ, Urolift®, Teleflex, США):** за допомогою ручної пістолетної рукоятки, до якої прикріплений голкоподібний зонд, встановлюють чотири гачкоподібні імплантати, які відтягують стінку уретри для розширення внутрішнього просвіту, по два в кожну з бічних часток ПЗ. Ця процедура зазвичай не використовується для лікування гіпертрофованої середньої частки, яка спричиняє обструктивне внутрішньоміхурове випинання ПЗ [30].

• **Тимчасово імплантований нітиноловий пристрій (ТНП®)**, Medi-Tate, Ізраїль): пристрій у вигляді клітки розширює просвіт уретри, викликаючи некроз прилеглої тканини ПЗ. Цей пристрій був модифікований у другому поколінні (iTIND®) – із чотирьох на три переплетені стрижні, щоб зменшити ризик ушкодження слизової оболонки [31].

• **Водно-парова термотерапія (ВПТТ)**, Rezum®, NxThera, США): використовує радіочастоту для створення теплової енергії за допомогою струменя водяної пари, що викликає некроз ПЗ. Процедура виконується в дорсальному літотомічному положенні пацієнта, якому шляхом цистоскопії через лікувальну голку подається водяна пара впродовж приблизно 9 секунд [32].

• **Трансуретральна мікрохвильова термотерапія (ТУМТ)** – одна з перших процедур, розроблених у цій категорії. ТУМТ використовує трансуретральний зонд для випромінювання тепла на тканину ПЗ, що спричиняє некроз [33]. Може бути введений ректальний зонд, який можна використовувати для моніторингу ректальної температури [34]. Існують кілька типів апаратів різних виробників, у тому числі ті, що використовують високу енергію для скорочення часу процедури й охолодження уретри задля зменшення ушкоджень [33].

Більшість цих процедур мають низький рівень серйозних ускладнень порівняно з ТУРП. Біль, дизурія, затримка сечі та інфекції сечовивідних шляхів є поширеними побічними ефектами [32, 35-39]. У випадку ЕАП деякі з місцевих і системних побічних ефектів (дизурія, біль, лихоманка та нудота) об'єднані в погано визначений ЕАП-синдром [40].

Переваги та шкода МІХП

За даними Кокранівського огляду з мережевим метааналізом, ЛПЧУ та ЕАП, ймовірно, є більш ефективними у зменшенні СНСШ, ніж інші МІХП. Серйозні побічні явища при проведенні цих процедур також можуть виникати рідше, ніж при ТУРП. Доказів впливу МІХП на якість статевого життя, включаючи еректильну та еякуляторну функцію, не достатньо, що ставить під сумнів маркування процедур як таких, що «зберігають еякуляцію», оскільки вони не змогли продемонструвати кращі наслідки для сексуальної функції [51]. Це пов'язано з тим, що в більшості досліджень автори не проводили систематичної оцінки таких результатів з використанням валідованих інструментів або оцінювали їх лише у підгрупах учасників, порушуючи принцип рандомізації. Частота повторного призначення такого лікування є дуже нечіткою для процедур, при яких дослідження не були сліпими, а учасники перемішувалися між собою через 3 місяці (ВПТТ і ТНП). Тим не менше при довгостроковому спостереженні частота рецидивів порівняно з ТУРП була вищою при виконанні ЕАП і ЛПЧУ, й особливо при ТУМТ, яка майже в десять разів перевищувала цей показник для ТУРП [22, 50]. Після численних досліджень наслідків ТУМТ у 1990-2000-х роках ЕАП отримала найбільшу кількість доказів, підтверджених у рандомізованих контрольованих дослідженнях, включаючи сім досліджень за участю 488 пацієнтів, частина яких перебували під дворічним спостереженням, на відміну від інших технологій, де кількість досліджень була меншою, а спостереження – короткостроковими [46-49].

Підбір оптимальної новітньої хірургічної процедури

На сьогодні ТУРП залишається найбільш часто використовуваною процедурою, утім зростає популярність МІХП, особливо ЛПЧУ у США та Австралії [52, 53]. У той час як ЛПЧУ рекомендована як альтернатива ТУРП Американською урологічною асоціацією (AUA), Національним інститутом охорони здоров'я і вдосконалення медичної допомоги Великої Британії та Північної Ірландії (NICE) та Європейською асоціацією урології (EAU),

Таблиця. Керівництво з консультування пацієнтів щодо вибору МІХП	
Етапи спільного прийняття рішень	Приклад ведення бесіди з пацієнтом
Запропонуйте пацієнту спільно приймати рішення (обговорення вибору)	Я хотів би обговорити з вами найкращий варіант лікування, чи було б вам цікаво поговорити про це? Рішення про операцію може бути складним, і можливо у нас виникне потреба обговорити альтернативні варіанти лікування і ваші думки з цього приводу. Ви хочете, щоб я поінформував вас про доступні методи?
Допоможіть вивчити та порівняти варіанти лікування (обговорення варіантів)	Варіантом може бути продовження прийому медикаментів у вашому випадку, оскільки ваш стан залишається стабільним щодо симптомів, і хірургічне лікування може не мати додаткової користі. При цьому у разі відмови від оперативного втручання важливо знати, що існує ризик гострої затримки сечі в найближчі роки (ймовірність цього буде залежати від розміру простати та кількості сечі, яку ви затримуєте). З іншого боку, якщо ви оберете хірургічне лікування, ризик гострої затримки сечі буде нижчим, однак важливо брати до уваги ризики післяопераційних ускладнень різних процедур, які включають: проблеми з еякуляцією (від 66 до 86%), еректильну дисфункцію (до 5%), появу крові у сечі та, у деяких рідкісних випадках, нетримання сечі. Усі ці симптоми можуть виникати рідше при виконанні деяких МІХП, хоча важливо враховувати, що існує висока вірогідність довгострокового повторного лікування (тобто, знову ж таки, операції).
Поцікавтеся цінностями та вподобаннями пацієнта (обговорення варіантів)	Зважаючи на альтернативи, переваги та недоліки, що для вас найважливіше? Наскільки важливими є переваги? Що ви думаєте про побічні ефекти?
Оцініть рішення (обговорення рішення)	Чи потрібна вам додаткова інформація або консультація з кимось іншим перед прийняттям рішення? Ви хочете прийняти рішення зараз чи пізніше? Наскільки вас влаштовує прийняте нами рішення?

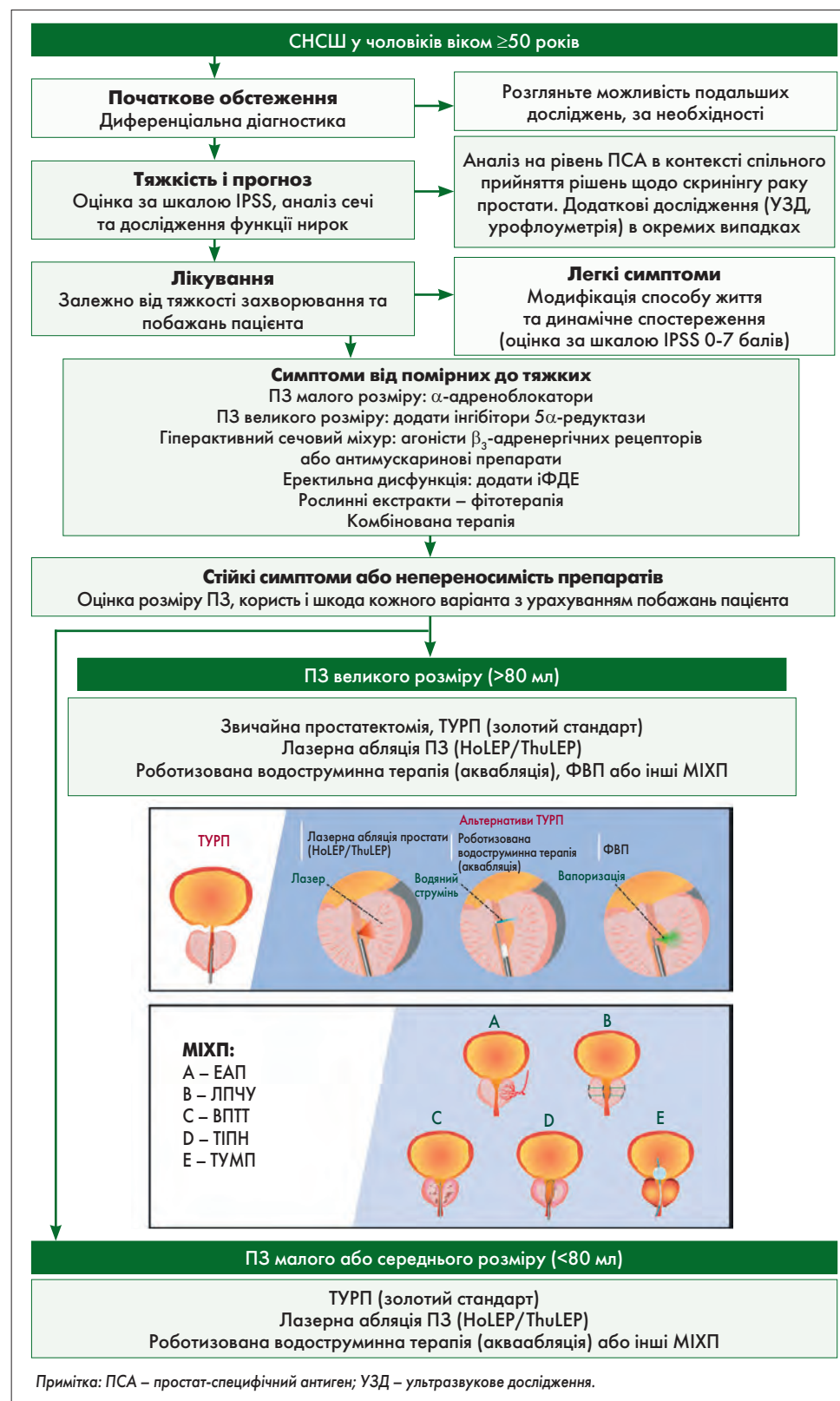


Рис. Огляд сучасних методів лікування СНСШ у чоловіків, спричинених ДГПЗ

ТНП і ТУМТ або не згадуються, або не рекомендовані через високу частоту рецидивів [9, 54, 55]. Більше того, NICE і AUA мають суперечливі рекомендації щодо проведення ЕАП, а AUA і EAU – стосовно ВПТТ [56].

Крім того, міркування щодо економічної ефективності є першочерговими, але її визначення може бути складним завданням. Наприклад, один аналіз показав, що ЛПЧУ і ВПТТ можуть бути економічно неефективними порівняно з ТУРП або ФВП [57]. Інші порівняльні економічні оцінки показали, що ВПТТ була економічно ефективнішою за ЛПЧУ протягом чотирирічного періоду; однак ці дані екстрапольовані з дослідження, яке не було сліпим і допускало перемішування учасників за 3 місяці [58]. Результати цих аналізів слід інтерпретувати з обережністю через появу нових даних щодо ефективності й безпеки та постійні зміни у вартісній базі цих процедур.

Технічні інновації можуть також модулювати користь і шкоду кожної процедури. Однак нових моделей для ТУМТ і ВПТТ (Rezum®) не з'явилося, а в березні 2022 року було запущено ЛПЧУ нового покоління (комерційна назва Urolift®) – Urolift 2®, у якому використовується той самий імплантат із покращеними характеристиками системи доставки [59].

Більше того, елементи для ЕАП, включаючи тип і розмір емболізуючих часточок, також можуть забезпечувати кращий профіль ефективності. Процедури з використанням часточок меншого розміру (<300 мкм) можуть супроводжуватися більш вираженим зниженням балів за шкалою IPSS [60] при вищій частоті побічних ефектів. Багатообіцяючі результати отримані в неконтрольованих клінічних дослідженнях з використанням новітніх емболізуючих часточок (наприклад, поліетиленгліколевих мікросфер, які також називають HydroPearl®) із більш жорстким калібруванням розміру [62]. Необхідні додаткові дослідження для вивчення оптимальної техніки виконання цієї процедури, щоб знизити дозу опромінення та уникнути супутніх ушкоджень анастомотичних пудендальних артерій [63]. Зрештою, зростаючою сферою розробок є новіші тимчасові імплантовані пристрої на кшталт iTIND, включаючи ClearRing®, ZenFlow Spring® і Butterfly® [64]. Невеликі неконтрольовані дослідження ClearRing® і Butterfly® показали зменшення балів за шкалою IPSS на 53% і 40% відповідно [65, 66].

Рішення про виконання традиційного оперативного втручання або МІХП може бути прийнято на основі балансу переваг і недоліків, заснованих на цінностях і вподобаннях пацієнтів. Чоловіки віддають перевагу швидкому полегшенню симптоматики, в ідеалі – отриманню стабільного результату, але водночас вони зважають на ризики і вважають за краще уникати сексуальних побічних ефектів і гострої затримки сечі [67]. Сексуальні ефекти можуть бути менш важливими для тих, хто не живе статевим життям, наприклад для чоловіків похилого віку, але при цьому літні люди також можуть бути менш схильні до вибору хірургічних варіантів [67].

Тим не менше ці дослідження цінностей мають обмеження у своїй внутрішній валідності та узагальнюваності, а індивідуалізований підхід, що враховує вподобання пацієнта через спільне прийняття рішень, залишається більш виправданим [68]. Необхідні доказові допоміжні засоби для прийняття рішень, які допоможуть лікарям під час консультування хворих [69]. Деякі рекомендації (таблиця) та короткий алгоритм лікування СНСШ, спричинених ДГПЗ (рисунок), допоможуть лікарям і пацієнтам змістовно обговорювати існуючі терапевтичні опції.

Реферативний огляд підготувала **Дарія Чорна**

За матеріалами: Franco J. V.A., Tesolin P., Jung J. H. Update on the management of benign prostatic hyperplasia and the role of minimally invasive procedures. Prostate International 11 (2023), 1-7.

А. Козуб¹, А. Суля¹, М. Хлоста^{2,3}, А. Купілас⁴, Б. Прадере^{3,5}, Х. Гомес Ріва⁶

¹ Третє відділення променевої терапії та хіміотерапії, Національний науково-дослідний інститут онкології ім. Марії Склодовської-Кюрі, м. Глівіце, Польща

² Кафедра урології Ягеллонського університету, Медичний колегіум, м. Краків, Польща

³ Відділення урології, Багатофункціональний онкологічний центр Віденського медичного університету, м. Відень, Австрія

⁴ Відділення урології та уроонкології, Міська лікарня м. Глівіце, Польща

⁵ Відділення урології, Турський університет, м. Тур, Франція

⁶ Відділення урології, Клінічна лікарня Сан-Карлос, м. Мадрид, Іспанія

Сучасні тенденції в нехірургічному лікуванні хвороби Пейроні

Хвороба Пейроні (ХП) — це захворювання сполучної тканини, що вражає білкову оболонку статевого члена, може спричинити біль і пенільну деформацію; при цьому відомо, що поширеність патології зростає з віком. Хоча хірургічне втручання є золотим стандартом лікування хронічної фази ХП, існує низка методів консервативної терапії, однак оптимальний менеджмент пацієнтів із гострою фазою захворювання залишається предметом дискусії. У статті узагальнено дані останніх досліджень, що стосуються тенденцій нехірургічного лікування ХП.

Ключові слова: хвороба Пейроні, консервативна терапія, еректильна функція, інгібітори фосфодіестерази 5-го типу, внутрішньовогнищеві ін'єкції, колагеназа, інтерферон α -2b, верапаміл, пенільна тракційна терапія.

Хвороба Пейроні — це захворювання сполучної тканини, пов'язане з утворенням фіброзних бляшок у білковій оболонці (tunica albuginea) печеристих тіл, що викликає біль і деформацію статевого члена під час ерекції [1]. Захворювання названо на честь французького хірурга Франсуа Жиго де ла Пейроні, який уперше описав його 1743 року [2]. Етіологія ХП залишається предметом дискусій; вважається, що її слід розглядати як гетерогенний стан, спричинений як генетичною схильністю, так і факторами навколишнього середовища [3], що зрештою призводить до підвищеної агрегації колагенових волокон [4, 5]. Поширеність зростає з віком і досягає 8,9% [6]. Проте існує помітна різниця в даних об'єктивних досліджень та опитувань, що свідчить про значне недооцінювання поширеності патології на популяційному рівні, ймовірно, через психологічні аспекти, пов'язані із сексуальною дисфункцією, спричиненою ХП [7].

Клінічний перебіг ХП можна розділити на дві фази. Гостра фаза проявляється болем, зумовленим персистуючим запальним процесом у білковій оболонці [6]. Регулярні статеві контакти спричиняють і посилюють численні мікротравми та гематоми, що зрештою призводить до утворення фіброзних бляшок [8-10] у результаті порушення рівноваги між фібринолізом і надмірною активацією фібробластів [4]. Гостра фаза зазвичай триває від 6 до 12 міс [11-14]. Подальша хронічна фаза асоційована з виникненням різних пенільних деформацій і викривлень внаслідок затвердіння бляшок. Незважаючи на це клінічні прояви ХП можуть варіюватися, і в деяких пацієнтів спостерігаються менш виражені симптоми [15]. Крім того, чоловіки часто страждають психічно через погіршення статевого життя, а викривлення статевого члена, що досягає 60-90°, може навіть унеможливити вагінальний коїтус [16, 17].

Золотим стандартом лікування ХП є хірургічне втручання. Однак його слід пропонувати лише пацієнтам із хронічною фазою захворювання з огляду на існування високого ризику побічних ефектів і/або субоптимальних функціональних результатів, включаючи вкорочення статевого члена, оніміння головки та еректильну дисфункцію (ЕД) [18, 19]. Кілька методів консервативного лікування використовувалися в минулому, особливо під час гострої фази хвороби [20]. Багато з них зрештою не показали однозначної користі й були забуті. Сучасна клінічна практика теоретично обмежена декількома методами, схваленими гайдлайнами [19], однак дані свідчать, що пацієнти натомість отримують лікування, яке не підкріплене належними науковими доказами [17].

У цій статті представлено узагальнення результатів клінічних досліджень щодо тенденцій нехірургічного лікування ХП за останні 10 років із фокусуванням на високоякісних даних рандомізованих клінічних досліджень (РКД) і визначенням майбутніх напрямів консервативної терапії у цієї категорії хворих.

Методологія

Стратегія пошуку

Цей описовий огляд літератури було проведено у вересні 2022 року на основі баз даних PubMed, Scopus і Web of Science. Згідно із системою PICO (Patient-Intervention-Comparison-Outcome), огляд включав дослідження

за участю пацієнтів із ХП (учасники), яких лікували нехірургічними методами (втручання) у неконтрольованих дослідженнях або в порівнянні з плацебо чи стандартом лікування (порівняння) для зменшення болю, викривлення пеніса й/або функціонального покращення (наслідок).

Результати

Пероральна фармакотерапія

Вітамін Е

Незважаючи на те що токоферол (вітамін Е) є другим найбільш часто застосовуваним пероральним препаратом для лікування ХП [17], існують обмежені наукові докази такої його ефективності. У кількох дослідженнях призначали вітамін Е як частину комплексної терапії [22-25], у тому числі автори одного з них зосередилися на вивченні його можливого адитивного ефекту [26]. Базуючись на аналізі даних 70 пацієнтів із ХП, дослідники встановили, що додавання вітаміну Е до мультимодального консервативного лікування сприяло зменшенню розміру фіброзних бляшок у середньому на -50,2%, викривлення статевого члена у 96,6% чоловіків, середньої величини викривлення на -12,25° (порівняно з -35,8%, 48,4% та -6,73° відповідно). Однак через незвичну методологію дослідження існує можливий ризик упередженості. Крім того, враховуючи негативні результати метааналізу, що оцінював результати мультимодальної терапії [27], та більш раннього подвійного сліпого РКД за участю 236 пацієнтів [28], які не показали зменшення болю, викривлення статевого члена, а також розміру бляшок, учені вважають, що отримані дані не підтверджують доцільність використання вітаміну Е для лікування ХП.

Інгібітори фосфодіестерази 5-го типу

Інгібітори фосфодіестерази 5-го типу (іФДЕ-5) є цікавою терапевтичною опцією, оскільки поширеність ХП є значно вищою серед пацієнтів із ЕД [29]. Ефективність іФДЕ-5 була досліджена в кількох РКД. При цьому докази на користь їх призначення є обмеженими та базуються на відносно невеликих групах досліджуваних. Найвні дані свідчать про незначне покращення об'єктивних параметрів; разом із тим призначення іФДЕ-5 може розглядатися для купірування ЕД і покращення якості життя у пацієнтів із ХП.

Пентоксифілін

Пентоксифілін є неспецифічним іФДЕ-5 і антагоністом трансформуючого фактора росту β 1, який зменшує розмноження фібробластів та агрегацію колагену в білковій оболонці [34].

Ефективність пентоксифіліну аналізували в несліпому тригруповому РКД за участю 90 пацієнтів із ХП. Додавання даного препарату до ін'єкцій верапамілу не зменшувало викривлення статевого члена, не сприяло зменшенню розміру фіброзних бляшок чи болю й не покращувало еректильну функцію порівняно з монотерапією верапамілом [35]. Невелике ретроспективне дослідження за участю 46 пацієнтів, що оцінювало ефективність пентоксифіліну й/або колхіцину з тракційною терапією пеніса, продемонструвало значне середнє зменшення розміру бляшок і пенільного

викривлення [36]. Однак порівняння лише з плацебо й/або тракційною терапією не проводилося, тому обмежені дані не підтверджують ефективність пентоксифіліну в лікуванні ХП.

Внутрішньовогнищеві ін'єкції

Колагеназа *Clostridium histolyticum*

Колагеназа *Clostridium histolyticum* (collagenase clostridium histolyticum – ССН) являє собою розчин двох колагеназ (AUX-I та AUX-II), що виробляються грам-позитивними штамами бактерій *Clostridium histolyticum*. При внутрішньовогнищевому введенні ССН розчиняє фіброзні бляшки, частково або повністю зупиняючи патологічний процес. Наразі це єдина фармакотерапія, схвалена Управлінням із контролю за якістю харчових продуктів і медикаментів США (FDA) та Європейським агентством із лікарських засобів (EMA) для лікування ХП [38].

Останніми роками ССН набуває все більшого значення у терапії ХП, і кілька високоякісних досліджень довели її ефективність у зменшенні викривлення статевого члена та покращенні наслідків, про які повідомляють пацієнти (patient reported outcomes). Метааналіз показав сприятливий ефект ССН щодо зменшення викривлення статевого члена порівняно з іншими ін'єкційними методами [48]. Останні дослідження свідчать, що як скорочені протоколи терапії, так і застосування ССН у гострій фазі захворювання можуть бути корисними. Лікування ССН є ефективним і його можна запропонувати хворим на ХП, але слід розуміти, що покращення може бути лише частковим, особливо в осіб зі значним викривленням статевого члена.

Дексаметазон

Дексаметазон є широко застосовуваним імуносупресивним і протизапальним препаратом, який показаний при різних патологіях [49]. Однак нещодавнє подвійне сліпе рандомізоване дослідження не продемонструвало ефекту при комбінації ін'єкцій дексаметазону з пероральними іФДЕ-5 порівняно з ін'єкціями верапамілу щодо зменшення викривлення статевого члена, а також розміру та кількості фіброзних бляшок [33]. Проте в дослідження не були включені пацієнти з гострою фазою захворювання, що, ймовірно, могли бути цільовою групою для призначення протизапальних засобів, враховуючи запальний компонент гострої фази ХП.

Метилпреднізолон

Подібно дексаметазону, метилпреднізолон є імуносупресивним і протизапальним агентом, який опосередковано пригнічує синтез медіаторів запалення, таких як лейкотрієни та простагландини [50]. У проспективному неконтрольованому дослідженні за участю 48 пацієнтів, які отримували лікування в гострій фазі ХП ін'єкціями низьких доз метилпреднізолону, відмічено значне зменшення розміру фіброзних бляшок (у середньому на 13,6-10,8 мм) і покращення показників за опитувальником хвороби Пейроні (Peyronie's disease questionnaire – PDQ). Автори не повідомили про будь-які побічні ефекти лікування [51]. Висновки щодо доцільності призначення метилпреднізолону обмежені через відсутність препарату порівняння, тому використання дексаметазону та метилпреднізолону наразі не рекомендоване згідно з настановами Європейської асоціації урології (EAU) [19].

Гіалуронова кислота

Цей біоматеріал являє собою полісахарид, що складається з повторюваних сполук глюкуронової кислоти та N-ацетилглюкозаміну. Макромолекули утримують частинки води всередині сполучної тканини, що призводить до її відновлення та регенерації [52]. Крім того,

гіалуронова кислота (ГК) є нетоксичною речовиною з антиоксидантними властивостями, відомою тим, що не провокує імунну відповідь.

Незважаючи на відсутність відмінних результатів ін'єкції ГК є багатообіцяючим підходом до лікування ХП, враховуючи її сприятливий профіль безпеки, можливість застосування в гострій фазі захворювання та позитивний вплив на еректильну функцію [48].

Таким чином, вивчення ефектів консервативних методів терапії подальшої хронічної фази захворювання може бути цікавим напрямком досліджень.

Ілопрост

Ілопрост – синтетичний аналог простагліну, який пригнічує агрегацію та адгезію тромбоцитів, покращує функцію капілярів, розширює судини та обмежує проліферацію [58, 59]. Проведено одне початкове проспективне неконтрольоване дослідження за участю 36 чоловіків із ХП, яким щотижня робили внутрішньовогнищеві ін'єкції ілопросту. Майже всі пацієнти повідомляли про легкі побічні ефекти, включаючи печіння або біль, і лише у 29% осіб було відмічено зменшення викривлення пеніса [60]. Ймовірно, через погані початкові результати подальших досліджень цього методу не було опубліковано.

Інтерферон α -2b

Завдяки обмежуючому впливу на проліферацію фібробластів і модуляцію рівнів колагену та металопроїназу інтерферон α -2b (IFN- α -2b) почали розглядати як можливу лікувальну опцію у хворих на ХП [62]. Незважаючи на обмеженість доказів, що підтверджують ефективність IFN- α -2b, результати метааналізу є багатообіцяючими [48]. Лікування схвалено EAU в окремих хворих, при цьому проведення РКД, у яких би порівнювали IFN- α -2b та інші консервативні методи лікування, є вкрай необхідним.

Збагачена тромбоцитами плазма

Терапія збагаченою тромбоцитами плазмою (platelet rich plasma – PRP) широко застосовується в регенеративній медицині вже понад 30 років. Препарат містить плазму пацієнта з підвищеною концентрацією тромбоцитів [67]. Останніми роками цей метод викликає все більший інтерес у лікуванні ХП [68].

Ефективність і безпека ін'єкцій PRP нещодавно вивчалися в пілотному дослідженні за участю 17 пацієнтів, яке показало значне покращення показників за всіма трьома доменами опитувальника PDQ, зменшення девіації статевого члена у середньому на 11,8° та покращення еректильної функції [68]. PRP-терапія є цікавим напрямком консервативного лікування ХП, однак необхідні подальші РКД для оцінки її клінічної цінності.

Тіоколіцин

Це похідне колхіцину, доволі поширене в медицині через його меншу токсичність відносно нормальних клітин порівняно з колхіцином. Тіоколіцин має протизапальні й антипроліферативні властивості завдяки зв'язуванню з мікротрубочками веретена поділу та запобіганню мітозу [69].

Враховуючи низьку якість доказів і скромні результати порівняно з відомими методами лікування, мало ймовірно, що тіоколіцин матиме клінічне застосування при ХП.

Верапаміл

Верапаміл є блокаторм кальцієвих каналів, який в основному призначається для лікування серцево-судинних захворювань [71]. Верапаміл посилює активність колагенази, яка є важливим фактором у фібринолізі [72]. Крім того, деякі дослідники припускають, що він також може пригнічувати утворення позаклітинного матриксу, зокрема фібронектину, колагену та глікозаміногліканів [73].

Протягом останнього десятиліття верапаміл використовувався переважно як препарат порівняння в рамках РКД [14, 23–25, 32, 35, 56, 70, 74–76]. Утім одне проспективне дослідження оцінювало результати нового протоколу внутрішньовогнищєвого ін'єкційного введення верапамілу. Загалом 60 пацієнтів отримали кілька циклів, що склалися із шести ін'єкцій кожен, у середньому 12,6 ін'єкцій на пацієнта. У результаті про суб'єктивне покращення повідомили 78% чоловіків. Учені дійшли висновку, що більшість хворих для досягнення оптимального результату потребують щонайменше 12 ін'єкцій [77].

Метааналіз з оцінки ефективності ін'єкційної терапії щодо усунення девіації статевого члена та покращення еректильної функції у пацієнтів із ХП показав деяке

покращення при введенні CCH, IFN- α -2b та ГК порівняно з верапамілом [48]. Таким чином, ін'єкційна терапія іншими лікарськими засобами, ймовірно, матиме перевагу над верапамілом.

Стовбурові клітини

Стовбурові клітини – це недиференційовані клітини, які можуть самовідновлюватися та відновлювати тканини завдяки своїм пластичним властивостям, що дозволяє їм диференціюватися в різні клітинні лінії [78]. Протягом останнього десятиліття широкий інтерес до стовбурових клітин як можливого методу лікування включав і ХП [79].

У проспективному дослідженні мезенхімальні стовбурові клітини, отримані з плацентарного матриксу, були введені п'яти пацієнтам із ХП. Під час подальшого спостереження дослідники відмітили інволюцію семи з десяти фіброзних бляшок [79]. Незважаючи на зростаючий інтерес до лікування ХП стовбуровими клітинами, більшість опублікованих даних все ще стосуються лише доклінічної фази досліджень.

Терапія стовбуровими клітинами видається багатообіцяючим напрямком майбутніх випробувань, проте для оцінки її клінічної цінності необхідно отримати більше даних у дослідженнях за участю людей.

Фізіотерапія

Тракційна терапія статевого члена

Пенільна тракційна терапія (ПТТ) використовує механічну силу, щоб подовжити пеніс і посилити механотрансдукцію, що приводить до модифікації позаклітинного матриксу й впливає на апоптоз та проліферацію клітин [82]. Існують повідомлення, що ПТТ покращує функціонування колагену і металопроїназу [83]. Останніми роками ПТТ призначали пацієнтам із ХП незалежно від фази захворювання [84].

Кілька проспективних досліджень продемонстрували позитивні результати ПТТ, хоча якість доказів обмежена через відсутність засліплення даних. ПТТ збільшує довжину розтягнутого пеніса (stretched penile length – SPL), що може бути важливим у чоловіків, які страждають від вкорочення статевого члена через ХП. Враховуючи мінімальний ризик побічних ефектів, ПТТ може виявитися як самостійним дієвим методом лікування, так і цінним доповненням до інших методів консервативної терапії.

Інші неінвазивні методи лікування

Допоміжна терапія

Було проведено ретроспективне дослідження, присвячене проблемі некомпенсованого й/або недиагностованого цукрового діабету (ЦД) у пацієнтів із хронічною ХП [90]. Поверхню фіброзних бляшок і больовий синдром оцінювали у 36 чоловіків-некурців із ХП та некомпенсованим ЦД з одночасним суворим контролем показників глікованого гемоглобіну (HbA_{1c}) та глюкози крові впродовж 37±13 тижнів. Контрольну групу склали 32 чоловіки-некурці з ХП, які не хворіли на ЦД, і їм двічі оцінювали симптоми захворювання впродовж середнього інтервалу часу 39±11 тижнів.

Учені відзначали, що середні показники болю і розмірів бляшок зменшувалися в учасників із ЦД після призначення антидіабетичного лікування та досягнення компенсації діабету. У пацієнтів контрольної групи середні розміри бляшок і больовий синдром залишалися незмінними. Була виявлена кореляція між глікемією до компенсації діабету та відсотком зменшення фіброзних бляшок у пацієнтів із ХП і ЦД [90].

Екстракорпоральна ударно-хвильова терапія

Перше використання екстракорпоральної ударно-хвильової терапії (ЕУХТ) датується 1989 роком. Учені припустили, що ЕУХТ буде мати результати, подібні до ударно-хвильової літотрипсії, і розщеплюватиме фіброзні бляшки на маленькі сегменти [91]. ЕУХТ використовує електрогідролітичну, електромагнітну або п'єзоелектричну енергію, яка генерує ударні хвилі.

Порівняно з іншими методами консервативного лікування ЕУХТ, ймовірно, пов'язана з гіршими результатами, і, незважаючи на сприятливий профіль безпеки, подальші дослідження цього методу можуть мати обмежену цінність.

Іонофорез

Іонофорез забезпечує трансдермальну абсорбцію препарату за допомогою електричного струму середньої частоти. Ионофорез використовується в різних галузях медицини, включаючи анестезіологію, онкологію та косметологію [100].

Було проведено ретроспективне дослідження застосування іонофорезу з верапамілом і дексаметазоном у 29 пацієнтів із гострою фазою ХП [74]. Автори продемонстрували, що полегшення болю мало місце у більшості (89,3%) хворих; крім того, спостерігалось деяке покращення еректильної функції. Разом із тим не зафіксовано зменшення викривлення статевого члена [74].

Через низьку якість поточних доказів необхідні подальші дослідження, щоб встановити значимість іонофорезу для лікування хворих на ХП.

Лазерна лікування

Лазерна терапія призначається для лікування низки патологічних станів, у тому числі телеангіектазій (судинних зірочок), вульвовагінальної атрофії, макулярних розладів зору та раку [101–104], а перші спроби її використання у пацієнтів із ХП датуються 80-ми роками минулого століття [105]. Однак існує обмежена кількість даних, а отже, необхідність подальших досліджень ефектів лазерної терапії для оцінки її клінічної цінності.

Променева терапія

Променева терапія широко використовується у пацієнтів з онкологічними захворюваннями. Проте з огляду на протизапальну та антипроліферативну дію низьких доз її було успішно застосовано при багатьох доброякісних захворюваннях, і головне занепокоєння при цьому, швидше за все, стосувалося можливого розвитку вторинних злоякісних новоутворень [106]. Ретроспективне дослідження ефектів поверхневого опромінення у режимі восьми фракцій по 4 Гр кожна протягом 6 міс у 83 пацієнтів із ХП показало відносно добру переносимість лікування, при цьому у 78% чоловіків зафіксовано припинення прогресування захворювання, включаючи зменшення викривлення статевого члена у 49% осіб і значне полегшення болю у 71% [107]. Однак дані є ретроспективними, і рандомізованих досліджень досі не проводилося. Для оцінки клінічної цінності променевої терапії в лікуванні ХП необхідні подальші дослідження.

Комбінована терапія

Консервативна терапія ХП передбачає поєднання кількох неінвазивних лікувальних методів для можливого покращення їхніх клінічних результатів. Велика кількість дослідників проводили ретроспективний і проспективний аналіз наслідків комбінації медикаментозної, механічної терапії й/або інших методів лікування, деякі з яких були згадані раніше у статті [108, 109]. Однак нещодавній метааналіз 23 досліджень за участю 1962 пацієнтів із ХП не продемонстрував покращення симптомів після застосування комбінованої терапії порівняно з монотерапією [27].

Висновки

Існує кілька методів неінвазивного або мінімально інвазивного лікування ХП, разом із тим з'являються і нові терапевтичні методики. Отримано мало доказів, що підтверджують ефективність пероральної терапії ХП, за винятком іФДЕ-5, які можна призначати для купірування ЕД, пов'язаної з даним захворюванням. CCH залишається найбільш дослідженою ін'єкційною терапією з високоякісними доказами, що підтверджують доцільність її клінічного застосування. У комбінації з IFN- α -2b CCH можуть внутрішньовогнищєво вводитися вибраним хворим зі значним викривленням статевого члена. ЕУХТ може полегшувати біль у пацієнтів із гострою фазою ХП, але її не слід призначати для зменшення викривлення статевого члена або розміру фіброзних бляшок, при цьому її ефективність обмежена. Нарешті, ПТТ демонструє багатообіцяючі результати щодо зменшення викривлення пеніса та розмірів бляшок.

Незважаючи на проведення численних досліджень з оцінки різних методів лікування ХП, наукова доказова база більшості з них є недостатньою для їх клінічного застосування, а ефективність консервативної терапії у пацієнтів із ХП залишається невисокою. Необхідні подальші дослідження для пошуку більш ефективних методів нехірургічного лікування.

Реферативний огляд підготувала **Марина Малей**

За матеріалами: Kozub A., Suleja A., Chlosta M. et al. Current trends in non-surgical management of Peyronie's disease – A narrative review. *Andrology*. 2024;12:505-517. <https://doi.org/10.1111/andr.13512>.

Лікування ХП/СХТБ: фокус на антиноцицептивні та протизапальні механізми дії диклофенаку натрію

За визначенням робочої групи Міжнародного товариства з проблем утримання сечі (ICS), у чоловіків термін «урологічний синдром хронічного тазового болю (СХТБ)» включає хронічний простатит (ХП) або СХТБ (ХП/СХТБ). Серед пацієнтів, які перебувають під амбулаторним спостереженням із приводу простатиту, понад 90% осіб мають діагноз ХП/СХТБ, що свідчить про високу поширеність цього урологічного захворювання в загальній структурі (Yang C.C. et al., 2018). Саме з наявністю ХП пов'язують підвищений ризик розвитку нетримання сечі, доброякісної гіперплазії передміхурової залози (ДГПЗ), запальних процесів сечостатевої системи, утворення каменів, кіст у ПЗ та виникнення раку ПЗ (РПЗ). Адже відомо, що в генезі останнього відіграють роль різні фактори, зокрема ампліфікація та мутація генів, що кодують гени-супресори пухлини, онкогени, а також фактори росту та цитокіни [1, 2]. Учені довели, що інгібування запалення, у тому числі за допомогою нестероїдних протизапальних препаратів (НПЗП), може зменшувати прогресування ХП та опосередковано впливати на зменшення ризику виникнення РПЗ. Водночас потужні анальгетичні властивості НПЗП дозволяють ефективно усувати хронічний тазовий біль та асоційовані з ним симптоми.

Ключові слова: хронічний простатит, синдром хронічного тазового болю, запалення, рак передміхурової залози, нестероїдні протизапальні препарати, диклофенак натрію, Диклоберл®.

Сучасне уявлення про природу хронічного тазового болю

Європейська асоціація урології (EAU, 2022) визначає хронічний тазовий біль як постійний або рецидивуючий епізодичний біль в ділянці таза, який часто асоціюється з негативними когнітивними, поведінковими, сексуальними або емоційними реакціями, а також із симптомами нижніх сечових шляхів (СНСШ) та проявами сексуальної дисфункції.

Термін «хронічний простатит» продовжують ототожнювати із синдромом первинного простатичного болю. Однак Консенсус Національного інституту охорони здоров'я США (NIH) [3] рекомендує розглядати простатит I-II категорій не як синдром первинного простатичного болю, а як специфічний тазовий біль, пов'язаний із захворюванням.

Популяційна поширеність симптомів простатиту коливається від 1 до 14,2% [4]. У різних континентах частота ХП/СХТБ варіюється в діапазоні від 8,4 до 25%, за даними Haberbacher et al. (2006), Liang et al. (2009), Zhang et al. (2019). Повідомляється, що 35-50% чоловічого населення протягом життя, ймовірно, страждають від симптомів, асоційованих із ХП (McNaughton Collins et al., 2001; Pavone-Macaluso, 2007; Krieger et al., 2008; Gao et al., 2015). Ризик розвитку захворювання зростає з віком (чоловіки віком 50-59 років мають у 3,1 рази більший ризик, ніж молоді люди 20-39 років).

Серед ключових механізмів, які можуть спричинити СХТБ, виділяють такі:

- механізми персистуючого гострого болю (наприклад, пов'язані із запаленням або інфекцією), у яких можуть бути задіяні соматичні або вісцеральні тканини [5];
- механізми хронічного болю із залученням центральної нервової системи [6];
- емоційні, когнітивні, поведінкові та сексуальні реакції [7];
- зміна нейромоторних зв'язків у стані спокою [8].

Діагностика та особливості менеджменту ХП/СХТБ

На сьогодні у клінічній практиці використовується класифікація, запропонована NIH, відповідно до якої ХП поділяється на чотири категорії [3].

Категорія I. Гострий бактеріальний простатит – із дизурією, лихоманкою, погіршенням загального самопочуття, вираженим болем ПЗ при пальпації.

Категорія II. Хронічний бактеріальний простатит – із менш вираженими клінічними проявами, ніж при гострій формі, без системних проявів та піурії.

Категорія III. Хронічний абактеріальний простатит – із запаленням, але без лабораторного підтвердження наявності мікроорганізмів у секреті ПЗ, бактеріоспермії та бактеріурії (ІІА) або незапальна

форма/СХТБ за відсутності збільшення концентрації лейкоцитів у секреті ПЗ, спермі та сечі (ІІВ).

Категорія IV. Безсимптомний перебіг запалення ПЗ – зі збільшенням концентрації лейкоцитів у секреті простати, спермі й/або сечі чи за умови гістологічно діагностованого запалення в ПЗ без клінічних проявів.

Більшість пацієнтів із ХП, окрім скарг на больові відчуття у малому тазі, відмічають порушення з боку сечовидільної системи (ніктурія, полакіурія, слабкий струмінь сечі при сечовипусканні), статевої системи (передчасна еякуляція, виникнення спонтанної ерекції), біль у зовнішніх статевих органах, промежині та поперековій частині хребта. Клінічний поліморфізм, зумовлений уростатевими, психологічними, імунологічними, неврологічними симптомами, вимагає особливих підходів до діагностики й лікування ХП/СХТБ.

Визначення тяжкості больового синдрому слід завжди проводити при зверненні пацієнта з метою оцінки прогресування ХП та відповіді на лікування. Крім цього, чоловік може вести щоденник самотійно, із зазначенням інтенсивності больових проявів, особливостей сечовипускання, статевої активності та використання анальгетиків. Якість життя у цієї категорії пацієнтів може бути дуже низькою порівняно з іншими хронічними захворюваннями [9]. Біль при ХП змушує чоловіків перериватися на відпочинок під час звичної повсякденної діяльності, що значно погіршує працездатність (виміряну за шкалою самооцінки), викликаючи депресивний стан та відчуття безпорадності [10]. Тому основним результатом лікування хворих на ХП/СХТБ є полегшення больових відчуттів.

Метааналіз Nickel et al. (2003) та Zhao et al. (2009) продемонстрував, що НПЗП на 80% є більш ефективними порівняно з плацебо в лікуванні хворих із ХП/СХТБ [11, 12]. НПЗП усувають (у 66% випадків) або частково полегшують (17%) дизурічні симптоми, сприяють зменшенню ознак запалення (54%) [13], що значно поліпшує якість життя у чоловіків із ХП [11]. Загалом, дані літератури вказують на те, що терапія із застосуванням НПЗП може мати багато переваг у таких пацієнтів [14].

Диклофенак натрію в лікуванні хронічного тазового болю: огляд даних наукових досліджень

Менеджмент хронічного тазового болю потребує цілісного підходу з урахуванням його біологічних, психологічних та соціальних компонентів. Враховуючи складну етіологію ХП/СХТБ, кращим підходом у таких хворих є індивідуалізована мультимодальна терапія, яка обов'язково має включати, крім α_2 -блокаторів, протизапальні й/або знеболювальні засоби (анальгетики й/або нейромодулятори) [15].

EAU (2022) рекомендує призначення НПЗП (зважаючи на застереження та протипоказання) пацієнтам із ХП/СХТБ із метою анальгезії та зменшення симптомів захворювання (рівень доказовості 1A).

Відповідно до висновків Кокранівського систематичного огляду (Franco et al., 2020), НПЗП є однією з найефективніших груп препаратів для зменшення симптомів ХП/СХТБ [16]. Автори проаналізували п'ять досліджень (n=369), у яких порівнювалася ефективність НПЗП і плацебо в полегшенні больового синдрому. Було встановлено, що загалом середня різниця за шкалою оцінки симптомів ХП NIH-CPSI становила -2,56 із 95% довірчим інтервалом [ДІ] від -4,5 до -0,62 (p=0,001).

Диклофенак натрію є одним із найбільш широко застосовуваних НПЗП у хворих урологічного профілю. Препарат має оптимальні антиноцицептивні та протизапальні властивості. Диклофенак блокує вироблення тромбоксанів, переважно тромбоксану B2 (TXB2), і є одним із найефективніших інгібіторів синтезу простагландину E2 (PGE2). Крім того, він пригнічує субстанцію P та γ -рецептори, що активуються проліфератором пероксисом (PPAR- γ), блокують кислоточутливі іонні канали, а також інгібують N-метил-D-аспартат-рецептори гіпералгезії (Gan T. J. et al., 2010).

Диклофенак має найнижчий $T_{1/2}$ і найвищий середній коефіцієнт розподілу у м'язах тазового дна (1,9 год та $0,85 \pm 0,53$ відповідно) порівняно з іншими НПЗП, що дозволяє розглядати його як препарат вибору для полегшення хронічного тазового болю [17]. Bristol Urology Associates рекомендують диклофенак для контролю запального болю у пацієнтів із ХП [18].

I. Gorynchenko et al. (2019) встановили, що прийом диклофенаку в дозі 100 мг/добу у складі комбінованої терапії хронічного абактеріального простатиту сприяє підвищенню рівня імунорегуляторного цитокіну інтерлейкіну (IL) 10, зниженню запального цитокіну фактора некрозу пухлини α , а також зменшенню симптомів дизурії та болю (за шкалою NIH-CPSI та показниками урофлоуметрії) [19]. Ефективність диклофенаку в комплексній терапії пацієнтів із середньо-тяжкими і тяжкими симптомами ХП/СХТБ була також доведена у більш пізньому дослідженні I. Gorynchenko et al. (2021). Оцінка впливу даного лікування на динаміку рівнів цитокінів в еякуляті показала достовірне зниження концентрації прозапального IL-1 β та підвищення протизапального IL-10, що свідчило про зменшення запалення ПЗ [20].

Ефективність і безпечність диклофенаку в дозі 100 мг/добу була проаналізована при лікуванні хворих на хронічний абактеріальний простатит, який супроводжувався інтенсивним больовим синдромом [21]. Після 15-20-денного застосування в режимі монотерапії пацієнти відзначали суттєве

зниження вираженості болювого синдрому (середня оцінка вираженості болю за шкалою NIN у модифікації О.Б. Лорана і А.С. Сегала знизилася від $13,05 \pm 0,27$ до $2,94 \pm 0,04$ бала), водночас у 58,9% хворих біль усувався до закінчення курсу лікування. Разом із тим диклофенак продемонстрував ефективність у покращенні якості життя ($2,15 \pm 0,03$ бала порівняно з $10,96 \pm 0,09$ бала до початку терапії), а також у поліпшенні васкуляризації ПЗ. Зареєстровані небажані ефекти були рідкими й статистично незначущими.

В.В. Спиридоненко та співавт. (2017) встановили, що застосування диклофенаку натрію у формі ректальних супозиторіїв у пацієнтів із ХП/СХТБ після проведеної екстракорпоральної ударно-хвильової терапії сприяло достовірному купіруванню болю за шкалою NIN-CPSI на $48,4 \pm 1,8\%$ ($p < 0,05$) впродовж 30 діб. Крім того, терапія диклофенаком характеризувалася високим комплаєнсом (за даними пацієнта – 77,7%, за даними лікаря – 81,4%) [22].

Клінічно доведений профіль безпеки НПЗП

Безпека є чи не найголовнішим аспектом при виборі лікарських засобів. Високий профіль безпеки НПЗП як протизапального та знеболювального компоненту терапії ХП/СХТБ був доведений у численних дослідженнях. За даними Національного дослідження здоров'я та харчування США (NHANES), оцінка великої репрезентативної когорти чоловіків 20-80 років у США продемонструвала, що регулярне та постійне застосування НПЗП не було пов'язане зі змінами сироваткового рівня тестостерону, співвідношення рівнів тестостерону й антимюллерового гормону або компенсованим гіпогонадизмом. Ці дані надають впевненості клініцистам і пацієнтам щодо безпечності використання НПЗП в аспекті змін гіпоталамо-гіпофізарно-гонадної осі [23].

У дослідженні M.R. Ebadzadeh et al. (2019) застосування 100 мг диклофенаку натрію у формі ректальних супозиторіїв упродовж 30 днів сприяло статистично значущому зменшенню розміру ПЗ – з $41,65 \pm 14,59$ мл до $38,69 \pm 14,50$ мл, а також купіруванню ноктурії у пацієнтів із доброякісною гіперплазією ПЗ та СНСШ. При цьому жодних серйозних побічних ефектів зареєстровано не було [24].

За даними обсерваційного когортного дослідження за участю 446 пацієнтів, жоден з них не повідомив про серйозні серцево-судинні побічні реакції під час прийому терапевтичних доз диклофенаку впродовж 19 днів спостереження [25]. Систематичний огляд рандомізованих досліджень, проведених із метою вивчення печінкової токсичності НПЗП, виявив, що застосування диклофенаку не було асоційоване з підвищенням частоти серйозних побічних ефектів, пов'язаних із печінкою дисфункцією, госпіталізацій або летальних випадків [26].

Значимість протизапального ефекту НПЗП при лікуванні ХП та ризик РПЗ

Відомо, що запалення, яке виникає внаслідок різноманітних фізіологічних порушень, є основною причиною та промотором РПЗ [27]. Запалення ПЗ пов'язане з індукцією цитокінів, хемокінів, факторів росту та активацією циклооксигенази 2 (ЦОГ-2), яка також надмірно експресується при РПЗ [28]. Хронічне запалення асоціюється з вищим ризиком розвитку раку порівняно з гострим запаленням.

Метааналіз L.K. Dennis et al. (2002), до якого увійшло 11 досліджень 1971-1996 років, надав статистичні докази того, що простатит є значним фактором ризику РПЗ [29]. Цей висновок узгоджується з багатьма попередніми біологічними та епідеміологічними дослідженнями [30, 31], які вказують на те, що медіатори запалення можуть сприяти канцерогенезу в ПЗ за рахунок багатьох сигнальних шляхів, які включають інгібування апоптозу, сприяння клітинній проліферації та індукцію втрати гена-супресора пухлини. Протизапальний агент диклофенак in vitro та in vivo продемонстрував здатність впливати на клітинні механізми онкогенезу.

Е.Д. Arisan et al. (2019) провели одне з найважливіших досліджень, у ході якого була доведена протипухлинна дія диклофенаку. Учені повідомили, що диклофенак здатний призупиняти клітинний цикл на рівні G2/M, індукувати апоптоз шляхом підвищення регуляції експресії гену Fas, каспази 3 та каспази 9,

а також генів-супресорів пухлини (Bax, Bak та Puma) [32]. Adamson et al. (2002) досліджували альтернативну мішень для НПЗП – PPAR- γ -рецептор, активація якого зменшує проліферацію ракових клітин. Було показано, що диклофенак зв'язує цей рецептор у клінічно значущих концентраціях, що має виключне значення для лікування РПЗ [33]. Доведено, що диклофенак виявляє протипухлинну дію на клітинну лінію PC3, зменшуючи експресію фактора транскрипції MYC, який бере участь у клітинному рості та диференціації клітин. При цьому інгібується метаболізм глюкози в пухлинних клітинах через пригнічення ключових генів, таких як транспортер глюкози 1 (GLUT-1), лактатдегідрогеназа А (LDHA) і монокарбоксилатний транспортер 1 (MCT-1), оскільки вищі концентрації лактату були пов'язані з прогресуванням пухлини [34].

В експериментальних дослідженнях встановлено, що диклофенак посилює дію променевої терапії на клітини РПЗ, які експресують ЦОГ-2, а отже, є потенційним радіосенсибілізатором при лікуванні даної онкопатології [35].

Диклофенак у формі ректальних супозиторіїв: ефективність, безпека та комфорт

Для досягнення швидкого та тривалого терапевтичного ефекту за мінімального ризику побічних явищ експерти рекомендують віддавати перевагу лікарським засобам у формі ректальних супозиторіїв (Hua S. et al., 2019). Висока біодоступність діючої речовини, порівнянна із такою при ін'єкційному введенні, мінімізація побічних ефектів із боку шлунково-кишкового тракту, зручність і безболісність уведення диклофенаку натрію у формі ректальних супозиторіїв Диклоберл® (виробництво «Берлін-Хемі») є опцією вибору для лікування пацієнтів із ХП/СХТБ.

При введенні диклофенаку per rectum абсорбція діючої речовини відбувається через нижні гемороїдальні вени, завдяки чому вона швидко проникає у системний кровотік, оминаючи печінку. За такого способу застосування забезпечується надходження в організм діючої речовини в повному обсязі, незалежно від прийому їжі та супутньої фармакологічної терапії, зокрема антацидами.

Супозиторіям диклофенаку натрію властиве швидше досягнення його максимальної концентрації у крові з рівнем біодоступності 126% порівняно з кишковорозчинними таблетками (Гребенева Л.С., 1997). Окремо варто зазначити, що унікальна торпедоподібна форма супозиторіїв Диклоберл® позбавляє необхідності додаткового пальцевого проникнення при введенні свічки, мінімізуючи тим самим неприємні відчуття та підвищуючи комплаєнс пацієнтів. Основа супозиторіїв Диклоберл® забезпечує зберігання лікарського засобу при кімнатній температурі та запобігає подразненню слизової прямої кишки при введенні. Наявність декількох варіантів дозування дозволяє легко підбирати дозу препарату та коригувати її за необхідності.

Урологічний СХТБ є серйозним чинником погіршення якості життя та зниження працездатності чоловіків у всьому світі. Враховуючи безпосередній ризик РПЗ, асоційований із ХП, фармакотерапія цього захворювання має бути спрямована на усунення болювого синдрому та зниження дії канцерогенних медіаторів запалення. Завдяки вираженому анальгетичному й протизапальному ефекту диклофенаку натрію (Диклоберл®) успішно застосовується при лікуванні ХП/СХТБ. Висока ефективність та доведений профіль безпеки препарату дозволяють розглядати його як ключовий компонент знеболювальної терапії в урологічній практиці.

Література

- Schrecengost R., Knudsen K.E. Molecular pathogenesis and progression of prostate cancer. *Seminars in Oncology*. 2013;40(3):244-258.
- Penna G., Mondaini N., Amuchastegui S. et al. Seminal plasma cytokines and chemokines in prostate inflammation: interleukin 8 as a predictive biomarker in chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome and benign prostatic hyperplasia. *European Urology*. 2007;51(2):524-533.
- Krieger J.N. et al. NIH consensus definition and classification of prostatitis. *JAMA*. 1999. 282:236.
- Krieger J.N. et al. Epidemiology of prostatitis. *Int J Antimicrob Agents*. 2008. 31 Suppl 1: S85.

- Linley J.E. et al. Understanding inflammatory pain: ion channels contributing to acute and chronic nociception. *Pflugers Arch*. 2010. 459:657.
- McMahon S.B. et al. Visceral pain. *Br J Anaesth*. 1995. 75:132
- Nickel J.C. et al. Prevalence and impact of bacteriuria and/or urinary tract infection in interstitial cystitis/painful bladder syndrome. *Urology*. 2010. 76: 799.
- Kutch J.J. et al. Altered resting state neuromotor connectivity in men with chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome: A MAPP: Research Network Neuroimaging Study. *Neuroimage Clin*. 2015. 8:493.
- McNaughton Collins M. et al. Quality of life is impaired in men with chronic prostatitis: the Chronic Prostatitis Collaborative Research Network. *J Gen Intern Med*. 2001. 16:656.
- Tripp D.A. et al. Catastrophizing and pain-contingent rest predict patient adjustment in men with chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome. *J Pain*. 2006. 7: 697.
- Nickel J.C. et al. A randomized, placebo controlled, multicenter study to evaluate the safety and efficacy of rofecoxib in the treatment of chronic nonbacterial prostatitis. *J Urol*. 2003. 169: 1401.
- Zhao W.P. et al. Celecoxib reduces symptoms in men with difficult chronic pelvic pain syndrome (Category IIIA). *Braz J Med Biol Res*. 2009. 42: 963.
- Canale D., Scabicabarozzi I., Giorgi P., Turchi P., Ducci M., Menchini-Fabris G.F. Use of a novel non-steroidal anti-inflammatory drug, nimesulide, in the treatment of abacterial prostatovesiculitis. *Andrologia*. 1993;25(3):163-166.
- Ishiguro H., Kawahara T. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and prostatic diseases. *Biomed Res Int*. 2014;2014:436123. doi: 10.1155/2014/436123. Epub 2014 May 12. PMID: 24900965; PMCID: PMC4036408.
- Nickel J.C., Touma N. α -Blockers for the Treatment of Chronic Prostatitis/Chronic Pelvic Pain Syndrome: An Update on Current Clinical Evidence. *Rev Urol*. 2012;14(3-4):56-64. PMID: 23526487; PMCID: PMC3602728.
- Franco J.V.A., Turk T., Jung J.H. et al. Pharmacological interventions for treating chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome: a Cochrane systematic review. *BJU Int*. 2020;125:490-496.
- Chin H.Y., Changchien E., Lin M.F., Chiang C.H., Wang C.J. Concentration of non-steroidal anti-inflammatory drugs in the pelvic floor muscles: an experimental comparative rat model. *Yonsei Med J*. 2014 Jul;55(4):1095-100. doi: 10.3349/ymj.2014.55.4.1095. PMID: 24954342; PMCID: PMC4075372.
- Prostatitis – Bristol Urology Associates <https://www.bristolurology.com/prostatitis/#1557731455253-61ae136f-02e4>.
- Impact of Triple Drug Therapy for Chronic Abacterial Prostatitis on Immune and Symptom Parameters. Gorypynchenko I. et al. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, Volume 143, Issue 2, AB68.
- Gorypynchenko I., Nurimanov K., Poroshina T., Savchenko V., Dranik G., Shulyak A. Antibiotic therapy effectiveness as an outcome predictor of complex treatment in chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome. *Cent European J Urol*. 2021;74(2):241-248.
- Ткачук В.Н. Хронический простатит. – М.: МДВ, 2006. – 112 с.
- Спиридоненко В.В. Синдром хронической тазовой боли у пациентов с калькулезным простатитом: поиск оптимальной терапии // *Здоровье мужчины*. 2017, № 1 (60), с. 74-78.
- Halpern J.A., Fantus R.J., Chang C., Keeter M.K., Helfand B., Bennett N.E., Brannigan R.E. Effects of nonsteroidal anti-inflammatory drug (NSAID) use upon male gonadal function: A national, population-based study. *Andrologia*. 2020 May;52(4): e13542. doi: 10.1111/and.13542. Epub 2020 Feb 18. PMID: 32072663.
- Ebadzadeh M.R., Sharifian Amir R., Jalili A., Sarrafinejad A., Zanganeh H., Ketabchi A.A. The Effect of Diclofenac Sodium on Nocturia Caused by Benign Prostatic Hyperplasia. *Journal of Kerman University of Medical Sciences*. 2019; 26 (4): 289-296.
- Hasford J., Moore N., Hoye K. Safety and usage pattern of low-dose diclofenac when used as an over-the-counter medication: results of an observational cohort study in a community based pharmacy setting. *Int J Clin Pharmacol Ther* 2004 Aug;42(8).
- Rostom A., Goldkind L., Laine L. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and hepatic toxicity: a systematic review of randomized controlled trials in arthritis patients. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2005 May;3(5):489-98.
- Kashiwagi E., Shiota M., Yokomizo A. et al. Prostaglandin receptor EP3 mediates growth inhibitory effect of aspirin through androgen receptor and contributes to castration resistance in prostate cancer cells. *Endocrine-Related Cancer*. 2013;20(3):431-441.
- Gupta S., Srivastava M., Ahmad N., Bostwick D.G., Mukhtar H. Overexpression of cyclooxygenase-2 in human prostate adenocarcinoma. *The Prostate*. 2000;42(1):73-78.
- Dennis L.K., Lynch C.F., Torner J.C. (2002) Epidemiologic association between prostatitis and prostate cancer. *Urology* 60: 78-83. doi: 10.1016/S0090-4295(02)01637-0.
- Demaria M., Poli V. (2012) Pro-malignant properties of STAT3 during chronic inflammation. *Oncotarget* 3: 359-360.
- Schetter A.J., Heegaard N.H., Harris C.C. (2010) Inflammation and cancer: interweaving microRNA, free radical, cytokine and p53 pathways. *Carcinogenesis* 31: 37-49. doi:10.1093/carcin/bgp272.
- Arisan E.D., Akar R.O., Rencuzogullari O., Yerlikaya P.O., Gurkan A.C., Ak n B., Dener E., Kayhan E., Unsal N.P. The molecular targets of diclofenac differs from ibuprofen to induce apoptosis and epithelial mesenchymal transition due to alternation on oxidative stress management p53 independently in PC3 prostate cancer cells. *Prostate Int*. 2019, 7, 156-165.
- Adamson D.J., Frew D., Tatoud R., Wolf C.R., Palmer C.N. Diclofenac antagonizes peroxisome proliferator-activated receptor- γ signaling. *Mol. Pharmacol*. 2002, 61, 7-12.
- Gottfried E., Lang S.A., Renner K., Bosserhoff A., Gronwald W., Rehli M., Einhell S., Gedig I., Singer K., Seilbeck A. et al. New aspects of an old drug-diclofenac targets MYC and glucose metabolism in tumor cells. *PLoS ONE* 2013, 8, e66987.
- Inoue T., Anai S., Onishi S. et al. Inhibition of COX-2 expression by topical diclofenac enhanced radiation sensitivity via enhancement of TRAIL in human prostate adenocarcinoma xenograft model. *BMC Urology*. 2013;13, article 1.

Підготувала Дарина Чернікова

Інтеграція вірусу гепатиту В у геном сперматозоїдів: клінічні ризики з позицій репродуктології

Кількість людей, які страждають і помирають від вірусного гепатиту В (ВГВ), можна порівняти з кількістю хворих на коронавірусну хворобу 2019 року (COVID-19), яка наразі викликає велике занепокоєння в усьому світі. Тому вкрай важливим залишається питання передачі вірусу, у тому числі через статеві клітини. Попередніми дослідженнями встановлено, що гени ВГВ, інтегровані в людські сперматозоїди, здатні до реплікації та експресії після передачі ембріонам. Однак досі це явище не було підтверджено клінічними дослідженнями у пацієнтів. Автори вивчали особливості інтеграції ВГВ у геном сперматозоїдів пацієнтів та аналізували можливі клінічні наслідки для потомства.

Ключові слова: вірусний гепатит В, гени вірусного гепатиту В, інтеграція ДНК вірусного гепатиту В.

Гепатит В — це інфекційне захворювання, спричинене ВГВ, який вражає печінку й може проявлятися як гострим, так і хронічним процесом. За оцінками Всесвітньої організації охорони здоров'я, у 2019 році нараховувалося 296 млн осіб із хронічною формою гепатиту В, при цьому щороку реєструється 1,5 млн нових випадків інфікування [1]. У 2019 році гепатит В призвів до 820 тис. смертей, переважно від цирозу та гепатоцелюлярної карциноми (первинного раку печінки) [1].

Продовження людського життя і роду відбувається через розмноження, а найбільш важливими аспектами репродукції є запліднення та успішний розвиток ембріона. Тому вплив ВГВ-інфекції на статеві клітини людини та оцінка можливих клінічних наслідків привертає все більшу увагу науковців.

У 1985 році за допомогою молекулярної гібридизації Nadchou et al. виявили інтегровані послідовності ДНК ВГВ у сперматозоїдах двох із трьох пацієнтів із гострим гепатитом В [2]. У 2002 році Huang et al. за допомогою флуоресцентної гібридизації *in situ* (FISH) виявили специфічні флуоресцентні сигнальні плями ДНК ВГВ у хромосомах сперматозоїдів одного з дев'яти пацієнтів із хронічним персистуючим ВГВ, що вказує на здатність вірусу інтегруватися у хромосоми сперматозоїдів людини [3]. Попередні експериментальні дослідження показали, що гени ВГВ, інтегровані в сперматозоїди, здатні до реплікації та експресії після введення в ембріони під час запліднення [4-6]. Однак на сьогодні це явище не було підтверджено в клінічних випробуваннях у пацієнтів.

У цьому дослідженні об'єктом для вивчення були чоловіки, хворі на гепатит В, партнерші яких були здоровими. Метою дослідження було вивчення інтеграції генів ВГВ у геном сперматозоїдів пацієнтів та подальше запліднення яйцеклітин сперматозоїдами, що містять інтегровані гени ВГВ. Крім того, вивчалася реплікація та експресія вірусних генів в ембріонах з оцінкою потенційних клінічних ризиків і наслідків.

Матеріали та методи

Учасники дослідження підписали інформовану згоду щодо використання зразків їхньої сперми та ембріонів (відбракованих через непридатність для перенесення або кріоконсервації під час допоміжних репродуктивних технологій [ДРТ]) для дослідницьких цілей, а також на публікацію результатів дослідження.

З червня 2020 року по жовтень 2021 року 48 пацієнтів чоловічої статі з діагнозом хронічного гепатиту В за результатами комбінованого аналізу (антиген/антитіло), а також їхні дружини, серонегативні на ВГВ, були відібрані з числа пар, які проходили процедуру ДРТ у Жіночій та дитячій лікарні м. Сичуань «Цзіньсін Сінань» (КНР).

Пацієнти були розподілені на дві групи залежно від наявності або відсутності інтеграції ДНК ВГВ у геном рухливих сперматозоїдів. До першої групи увійшли 23 пацієнти, середній вік яких становив 33,5 (діапазон: 26-43) року, без наявності вірусної ДНК у геномі сперматозоїдів. Другу групу склали 25 пацієнтів, середній вік яких становив 32,9 (діапазон 26-44) року, з інтегрованою у геном сперматозоїдів ДНК ВГВ. Крім того, 48 здорових чоловіків-донорів сперми, середній вік яких становив 32,1 (діапазон: 23-48) року, були включені до контрольної групи.

Результати

Вірусне навантаження та інтеграція ДНК ВГВ у геном сперматозоїдів

Середня кількість копій ДНК ВГВ на 1 мл сироватки крові становила $1,74 \times 10^4$ та $1,39 \times 10^4$ у 1-й та 2-й групі відповідно, при цьому різниці не була статистично значущою ($p > 0,05$). У 2-й групі середня кількість копій ДНК ВГВ на 1 мл рухливих сперматозоїдів становила $1,18 \times 10^3$, що було значно нижче, ніж у сироватці крові ($p < 0,01$).

У пацієнтів 2-ї групи спостерігалася інтеграція ДНК ВГВ у геном як рухливих, так і нерухливих сперматозоїдів, тоді як у пацієнтів 1-ї групи вірусної ДНК у геномі сперматозоїдів виявлено не було (рисунки). Рівень інтеграції склав $0,109 \pm 0,018\%$, що свідчило про сильну кореляцію з кількістю копій ДНК ВГВ у рухливих сперматозоїдах ($r = 0,544$, $p < 0,01$).

Дослідження показало, що рівень інтеграції ДНК ВГВ у нерухливих сперматозоїдах ($0,198 \pm 0,037\%$) був значно вищим, ніж у рухливих ($0,102 \pm 0,017\%$) ($p < 0,05$). Це вказує на те, що інтеграція ДНК ВГВ може впливати на рухливість сперматозоїдів.

Вплив ВГВ на якість сперми та фертильність

У цьому дослідженні не було виявлено статистично значущої різниці у віці та показниках спермограми у пацієнтів контрольної та 1-ї груп ($p > 0,05$). Однак концентрація сперматозоїдів, загальна й прогресивна рухливість, життєздатність і рівень фертильності у 2-й групі були значно нижчими, ніж у контрольній ($p < 0,01$) (таблиця). При цьому індекс фрагментації ДНК сперматозоїдів (DFI) у пацієнтів 2-ї групи був значно вищим, ніж у контрольній групі ($p < 0,01$).

Реплікація та експресія інтегрованих генів ВГВ в ембріонах людини, отриманих зі сперматозоїдів пацієнтів

У даному дослідженні 2-га група була розділена на три підгрупи: А, В і С, кожна з яких складалася з восьми або дев'яти пацієнтів. У підгрупі А ембріони, отримані зі сперматозоїдів пацієнтів, були використані для оцінки інтеграції (група А1) та реплікації (група А2) генів ВГВ. У підгрупах В і С ембріони

були використані для оцінки транскрипції і трансляції генів ВГВ. У якості контролю використовували ембріони, отримані зі сперматозоїдів пацієнтів 1-ї групи.

При проведенні FISH-аналізу були виявлені послідовності генів S, C, X і P ВГВ у геномах ембріонів, отриманих від сперматозоїдів підгрупи А1, тоді як у контрольній групі не було виявлено жодного з них. Ці дані свідчать про те, що гени ВГВ були інтегровані в ембріони під час запліднення. Ступінь інтеграції становив 28,57% для S, 42,86% — для C, 44,44% — для X і 22,22% — для P протеїну. У підгрупі А2 позитивні результати на наявність специфічних білків спостерігалися в геномах різних бластомерів досліджуваного ембріона, що вказує на реплікацію генів ВГВ в ембріонах. Рівень реплікації склав 14,29% для S, 14,29% — для C, 22,22% — для X і 11,11% — для P, що було нижче, ніж ступінь інтеграції.

За допомогою полімеразної ланцюгової реакції в реальному часі та імунофлуоресцентного аналізу було встановлено, що гени S, C, P і X гепатиту В були транскрибовані й трансльовані в ембріонах, отриманих від сперматозоїдів з інтегрованою в них вірусною ДНК.

Обговорення

Вірусне навантаження та інтеграція ДНК ВГВ у геном сперматозоїдів пацієнтів

Сперма складається з різних компонентів, включаючи сім'яну рідину, рухливі й нерухливі сперматозоїди, епітеліальні клітини, лейкоцити, незрілі статеві клітини та ізольовані головки або хвости сперматозоїдів [8]. Ключовим моментом у репродукції людини є запліднення, яке досягається шляхом злиття яйцеклітини з рухливим сперматозоїдом, тому дане дослідження було зосереджене саме на цих клітинах. У 2-й групі середня кількість копій ДНК ВГВ у рухливих сперматозоїдах була значно нижчою, ніж у сироватці крові, що, ймовірно, зумовлено гематоенцефалічним бар'єром, який певною мірою обмежує потрапляння ВГВ із крові у сперматозоїди.

Авторами дослідження вперше було визначено рівень інтеграції ДНК ВГВ у геном рухливих сперматозоїдів та підтверджено його тісну кореляцію з кількістю вірусних копій у цих клітинах.

Слід зазначити, що в цьому дослідженні інтеграція ДНК ВГВ у геном сперматозоїдів спостерігалася не у всіх інфікованих ВГВ пацієнтів, а лише у 25 із 48. Враховуючи той факт, що найвищий показник інтеграції ДНК ВГВ у геном рухливих сперматозоїдів становив 0,158%, стає зрозумілим, що цей процес не поширився на всі сперматозоїди одного пацієнта.

Вплив ВГВ на якість сперми та фертильність

У цьому дослідженні у 2-й групі пацієнтів (з інтегрованою у геном сперматозоїдів ДНК ВГВ) спостерігалися відхилення в концентрації, загальній та прогресивній рухливості, життєздатності сперматозоїдів, DFI та рівні фертильності порівняно з контрольною групою.

Було запропоновано кілька потенційних механізмів для пояснення того, як ВГВ впливає на якість сперми та фертильність. По-перше, білок ВГВ S (HbS) може викликати окисний стрес, що призводить до зниження мембранного потенціалу

мітохондрій і виснаження енергії, необхідної для руху сперматозоїдів. Окисний стрес також може порушувати цілісність мембрани, яка має вирішальне значення для підтримання рухливості сперматозоїдів, їхньої здатності до накопичення енергії, акросомальної реакції та взаємодії з яйцеклітинами. Крім того, це може призводити до накопичення невивірених пошкоджень ДНК [12, 13]. По-друге, ВГВ може викликати дисфункцію сперматозоїдів, запускаючи процес апоптозу мітохондрій [10, 14]. Це, у свою чергу, може знижувати здатність сперматозоїдів до запліднення. По-третє, інтеграція ДНК ВГВ може впливати на рухливість сперматозоїдів, що є ключовим фактором у процесі запліднення, а також індукувати хромосомні аномалії сперматозоїдів [3]. Ці механізми в кінцевому підсумку призводять до зниження якості сперми та здатності до запліднення у пацієнтів, інфікованих ВГВ.

Реплікація та експресія інтегрованих генів ВГВ в ембріонах людини, отриманих від сперматозоїдів пацієнтів із ВГВ

У попередніх експериментальних дослідженнях було виявлено, що гени ВГВ, інтегровані в геном сперматозоїдів, мають здатність до реплікації та експресії в ембріоні [4-6, 17]. Хоча ці висновки мають важливе значення, через суттєві відмінності в анатомічних і метаболічних характеристиках результатів, отриманих на експериментальних моделях тварин, можуть не зовсім точно відображати реальні умови в організмі людини.

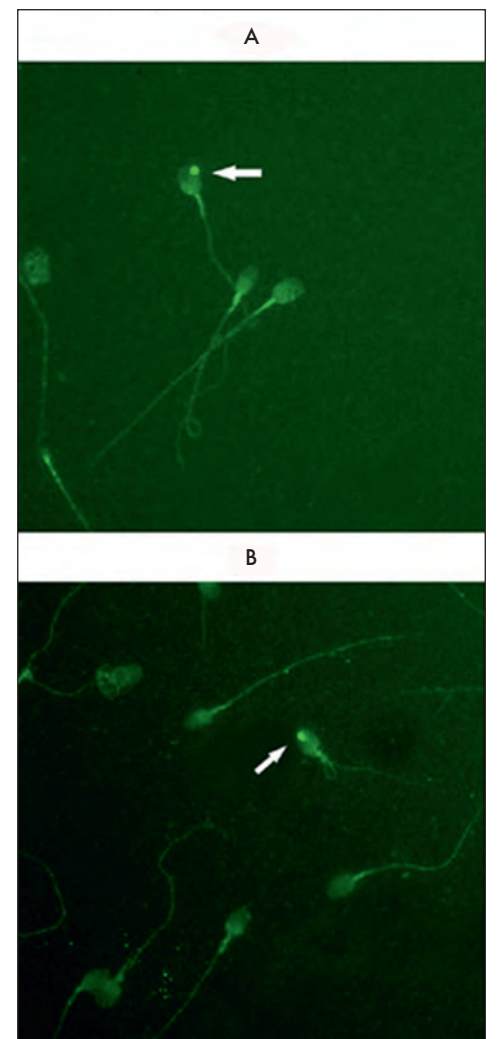


Рис. Виявлення інтеграції ДНК ВГВ у геном сперматозоїдів за допомогою методу FISH: А — позитивний сигнал (яскраво-зелений) ДНК ВГВ, виявлений у геномі рухливих сперматозоїдів пацієнта 2-ї групи (стрілка); В — позитивний сигнал (яскраво-зелений) ДНК ВГВ, виявлений у геномі нерухливих сперматозоїдів пацієнта 2-ї групи (стрілка)

Таблиця. Вплив ВГВ на якість сперми та фертильність

Показник	Контрольна група (n=48)	Група 1 (n=23)	Група 2 (n=25)	P
Вік	32,06±4,73	33,48±3,63	32,96±3,58	• 0,210 • 0,408
Концентрація (10 ⁶ мл)	82,21±39,87	83,43±45,43	51,15±33,35	• 0,908 • 0,001**
Загальна рухливість (ПР+НП), %	58,13±9,51	54,52±11,97	48,96±15,07	• 0,175 • 0,009**
Частка прогресивно рухливих (ПР), %	53,96±9,74	50,00±12,16	45,60±14,80	• 0,144 • 0,015*
Життєздатність (частка живих сперматозоїдів), %	85,13±2,23	84,52±4,46	81,72±5,33	• 0,545 • 0,005**
З нормальною морфологією, %	4,97 ± 1,43	4,87 ± 2,11	4,24 ± 2,61	• 0,36 • 0,203
DFI, %	9,45 ± 3,42	12,12 ± 6,91	15,04 ± 8,23	• 0,098 • 0,004**
Рівень фертильності, %	91,09±6,91	87,91±12,90	81,17±16,30	• 0,278 • 0,001**

* — порівняння між контрольною та 1-ю групами; ** — порівняння між контрольною та 2-ю групами; * p<0,05; ** p<0,01.
Примітка: ПР — прогресуюча рухливість; НП — непрогресуюча рухливість; DFI — індекс фрагментації ДНК.

Тому існувала потреба в подальшому вивченні цього питання, але з використанням клінічних зразків. Результати даного дослідження показали, що інтегровані в сперматозоїди гени ВГВ S, C, X і P можуть бути введені в ембріони під час запліднення, а також що вони зберігають свої функції реплікації, транскрипції та трансляції в ембріонах. На додаток до цього було визначено кілька важливих питань, які потребують подальшого вивчення.

Згідно з теоретичними очікуваннями, коли ооцит запліднюється сперматозоїдом, що містить інтегрований ген ВГВ, останній має реплікуватися разом із геномом господаря, у результаті чого кожна клітина ембріона містить послідовності ВГВ. Однак у цьому дослідженні лише частина бластомерів в одній бластоцисті містила у своєму геномі послідовності ВГВ. Крім того, було виявлено, що швидкість реплікації генів S, C, X і P ВГВ була нижчою, ніж швидкість їх інтеграції. Зіставлення цих даних вказує на те, що ген ВГВ не реплікується в деяких ембріональних клітинах і більше не присутній в їхніх дочірніх клітинних лініях. Причини цього явища залишаються нез'ясованими.

Слід зазначити, що останнім часом здатність людських ембріонів до самокорекції привертає значну увагу спеціалістів із репродуктивної біології. Повідомлялося, що людські ембріони мають здатність усувати або елімінувати аномальні бластомери у вигляді залишків або фрагментів клітин [18]. З огляду на вищезгадані результати варто дослідити, чи існують у людських ембріонах механізми самокорекції, які перешкоджають реплікації вірусних генів або усувають клітини, що містять такі гени.

Потенційний клінічний ризик інтеграції гена ВГВ у геном сперматозоїдів

Згідно з класичною теорією, передача ВГВ відбувається через інфекційні віріони, також відомі як тільця Дейна. Віріони прикріплюються до поверхневих рецепторів гепатоцитів і мігрують до ядра. Згодом, завдяки процесам складання вірусного капсиду, формуються нові віріони, продовжується інфікування інших клітин [15]. Однак у даному дослідженні гени ВГВ спочатку були інтегровані в геном сперматозоїдів пацієнтів, а потім введені в ембріони шляхом запліднення. Ці інтегровані гени зберігалися в ембріоні шляхом напівконсервативної реплікації, не втрачаючи здатність до транскрипції та трансляції, що потенційно призводило до інфікування потомства, отриманого від цих ембріонів. Цей спосіб передачі ВГВ, що передбачає

інтеграцію генів, а не віріонів, являє собою принципово інший механізм, ніж звичайний спосіб передачі, описаний вище.

Слід зазначити, що введені та інтегровані в ембріон послідовності вірусних генів можуть зберігатися в геномі господаря шляхом напівконсервативної реплікації навіть протягом усього життя. У цьому дослідженні було доведено, що інтегрований ген S здатний експресувати HBsAg в ембріоні. Упродовж періоду розвитку та дозрівання імунної системи ембріону HBsAg, трансльований з інтегрованого гена S, потенційно здатний викликати імунну відповідь організму, таким чином спричиняючи гепатит. Також не виключений потенційний ризик канцерогенезу впродовж тривалого періоду розвитку від ембріона до дорослого віку.

Нарешті, інтеграція ДНК ВГВ може призводити до нестабільності геному сперматозоїдів і збільшення фрагментації їхніх ДНК, що спричиняє хромосомні аномалії [3]. При заплідненні нормальними яйцеклітинами ці сперматозоїди становлять потенційний ризик для ембріонів, включаючи переривання вагітності, викидень і мертвородження.

Клінічне значення результатів дослідження

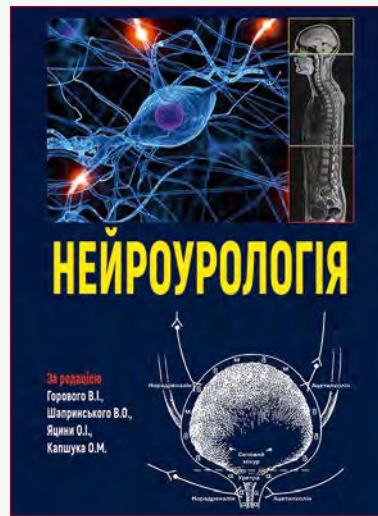
Отримані результати підтвердили гіпотезу, згідно з якою ВГВ поширюється шляхом інтеграції вірусних генів у сперматозоїди людини, а не шляхом передачі вірусу через віріони. Це дає теоретичні та експериментальні підстави для подальших досліджень щодо профілактичних заходів для запобігання поширенню вірусу та збереження здоров'я людини.

Дослідження показало, що інтеграція генів вірусу в сперматозоїди відбувається не у всіх пацієнтів із гепатитом В. Тому для народження здорового потомства вкрай важливо перевірити, чи існує інтеграція генів ВГВ у сперматозоїди. За негативних результатів тесту можна впевнено розраховувати на народження здорових дітей. У хворих із позитивними результатами також існує можливість мати здорове потомство, оскільки не всі сперматозоїди з одного еякуляту несуть інтегровані вірусні гени. Однак наразі не існує методу селективного відбору здорових сперматозоїдів у таких пацієнтів для запліднення, і це може бути досягнуто лише за умови розвитку відповідних технологій.

Реферативний огляд підготувала
Марія Ареф'єва

За матеріалами: Han T.-T., Huang J.-H., Li L.-X. et al. Integration of hepatitis B virus into patients' sperm genome and its clinical risks. *Andrology*. 2024; 1-12.

КНИЖКОВА ПОЛИЦЯ



Нейроурологія / За ред.
В.І. Горового, В.О. Шапринського,
О.І. Яцини, О.М. Капшук . —
Вінниця: ТОВ «Твори», 2023. —
520 с., іл.

Навчальний посібник висвітлює питання діагностики та лікування дисфункцій нижніх сечових шляхів при захворюваннях та травмах центральної і периферичної нервових систем. Описана історія становлення нейроурології; анатомія, нейрофізіологія та

патолофізіологія нижніх сечових шляхів; термінологія та класифікація дисфункцій нижніх сечових шляхів; основні урологічні синдроми в нейроурології; початкове та спеціалізоване обстеження і лікування хворих із нейрогенними дисфункціями нижніх сечових шляхів. Наведені ускладнення нейрогенних дисфункцій нижніх сечових шляхів та методи їх лікування. Висвітлена еректильна дисфункція при захворюваннях та травмах нервової системи.

Пропонується для практичного використання урологам, неврологам, нейрохірургам, хірургам, акушер-гінекологам, лікарям відділень реабілітації та фізіотерапії, лікарям-слухачам факультетів післядипломної освіти, інтернам, а також студентам вищих медичних закладів III-IV рівня акредитації.

Навчальний посібник рекомендований до друку Вченою радою Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова (протокол № 4 від 24.11.2022 р.)

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

Health-ua.com
СПЕЦІАЛІЗОВАНИЙ МЕДИЧНИЙ ПОРТАЛ

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



Ми у соцмережах:

@MedicnaGazetaZdorovaUkraini

t.me/HealthUAcom

@healthUAcom

Диклоберл® diclofenac sodium

**ДИКЛОФЕНАК
№ 1 В УКРАЇНІ**
за призначеннями лікарів¹



✓ **Показаний для лікування гінекологічних захворювань, які супроводжуються больовим синдромом і запаленням²**

✓ **Торпедоподібні супозиторії для ректального застосування²**

Інформація про рецептурний лікарський засіб для професійної діяльності спеціалістів в галузі охорони здоров'я. Скорочена інструкція для медичного застосування лікарського засобу Диклоберл 50, 100.

Склад: Супозиторії: 1 супозиторій містить диклофенаку натрію 100 мг або 50 мг.
Фармакотерапевтична група. Скорочена інструкція для медичного застосування лікарського засобу Диклоберл 50, 100. Нестероїдні протизапальні та протиревматичні засоби. Код АТХ M01A B05.

Показання. Запальні і дегенеративні форми ревматизму: ревматоїдний артрит, анкілозуючий спондиліт, остеоартрит, включаючи спондилоартрит. Больові синдроми з боку хребта. Ревматичні захворювання позасуглобових м'яких тканин. Посттравматичні і післяопераційні больові синдроми, що супроводжуються запаленням і набряком, зокрема після стоматологічних та ортопедичних операцій. Гінекологічні захворювання, які супроводжуються больовим синдромом і запаленням, наприклад, первинна дисменорея та аднексит. Напади мігрені. Гострі напади подагри. Як допоміжний засіб при тяжких запальних захворюваннях ЛОР-органів, які супроводжуються болісним відчуттям, наприклад, при фарингиті, отиті.
Протипоказання. Гіперчутливість до діючої речовини або до будь-якої допоміжної речовини лікарського засобу, що перелічені у розділі «Склад». Активна форма виразкової хвороби/кровотечі або рецидивуюча виразкова хвороба/кровотеча в анамнезі (два або більше окремих епізоди діагностованої виразки або кровотечі). Кровотеча або перфорація шлунково-кишкового тракту в анамнезі, що пов'язані з попереднім лікуванням НПЗП. Гостра виразка шлунка або кишечника, кровотеча або перфорація. Тяжкі порушення функції печінки або нирок, печінкова недостатність, ниркова недостатність. Застійна серцева недостатність (NYHA II-IV); ішемічна хвороба серця у пацієнтів, які мають стенокардію, перенесли інфаркт міокарда; захворювання периферичних артерій та/або цереброваскулярні захворювання у пацієнтів, які перенесли інсульт або мають епізоди транзиторних ішемічних атак.

Проктит. Спосіб застосування та дози. Диклоберл® супозиторії 50 та 100 мг. Небажані ефекти можна мінімізувати шляхом застосування найнижчої ефективної дози впродовж найкоротшого періоду часу, необхідної для контролю симптомів. Не застосовувати внутрішньо, тільки для ректального введення. Супозиторії потрібно вводити у пряму кишку якомога глибше, бажано після очищення кишечника. Початкова доза зазвичай становить 100-150 мг на добу. При невиражених симптомах, а також при тривалій терапії достатньо дози 75-100 мг/добу. Добову дозу розподілити на 2-3 прийоми. Для уникнення нічного болю або ранкової скрутості до застосування препарату вдень призначати Диклоберл® 100 у вигляді ректальних супозиторіїв перед сном (добова доза препарату не повинна перевищувати 150 мг). При первинній дисменорей добову дозу підбирати індивідуально, зазвичай вона становить 50-150 мг/добу. Початкова доза може бути 50-100 мг/добу, але у разі необхідності її можна збільшити впродовж кількох менструальних циклів до максимальної, що становить 150 мг/добу. Застосування препарату слід починати після виникнення перших больових симптомів та продовжувати декілька днів, залежно від динаміки регресії симптомів. Побічні реакції. Біль у грудях, набряки, інфаркт міокарда, інсульт, порушення кровотворення (анемія, лейкопенія, тромбоцитопенія, панцитопенія, агранулоцитоз), головний біль, сонливість, розлад зору та диплопія, дзвін у вухах, нудота, блювання, діарея, диспепсія, виразки шлунка і кишечника, що супроводжуються або не супроводжуються кровотечею, гастрит, стоматит, запор, панкреатит, екзантема, екзема, еритема, реакції підвищеної чутливості, такі як висипання на шкірі та свербіж, алергічний васкуліт, астма, підвищення рівня трансаміназ у крові, психотичні розлади, депресія, відчуття тривоги, безсоння, нічні жахіття та інше. За повною детальною інформацією звертайтеся до інструкції для медичного застосування лікар-

ського засобу, затверджено наказом МОЗ (Диклоберл® супозиторії 100 мг №657 від 07.04.2023 та 50 мг №498 від 16.03.2023). Перед призначенням обов'язково уважно прочитайте інструкцію для медичного застосування лікарського засобу.
Виробник. Диклоберл® супозиторії 50 мг та 100 мг: Берлін-Хемі АГ, Глінікер Вег 125, 12489 Берлін, Німеччина. № UA/9701/02/02, № UA/9701/02/01 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.

1. За результатами призначень лікарів лікарських засобів в АТС-групі M01A B05 «Диклофенак» за період квартал 1 2022 - 1 квартал 2023 рр., за даними бази даних «PharmExplorer» ТОВ «Проксіма Рісерч», 2009-2023.
2. Інструкції для медичного застосування препарату (Диклоберл® супозиторії 100 мг №657 від 07.04.2023 та 50 мг №498 від 16.03.2023).

UA-DIC-01-2024-V1-Print. Дата затвердження 07.02.2024.



**BERLIN-CHEMIE
MENARINI**