

# Медицинские аспекты здоровья мужчины

## Медичні аспекти здоров'я чоловіка

Журнал для врача-практика

Учрежден в марте 2011 г. Периодичность издания – 4 выхода в год

№ 2 (13) 2014

## Содержание

### УРОЛОГИЯ

Особливості етіології, патофізіології та лікування уретного нефроліазу ..... 45

Эффективность препарата Витапрост форте у больных с доброкачественной гиперплазией предстательной железы

В.Н. Ткачук, И.Н. Ткачук ..... 63

### ОНКОУРОЛОГИЯ

Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої), екстреної третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги «Рак передміхурової залози»

Наказ Міністерства охорони здоров'я України від 02.04.2014 р. № 235 ..... 23

### СЕКСОЛОГИЯ

Систематический обзор причин и подходов к лечению вторичной эякуляторной дисфункции ..... 52

### МЕДИЦИНСКИЕ ПРОБЛЕМЫ

Остеопороз у мужчин: особенности лечения

А.Н. Беловол, И.И. Князькова, А.И. Цыганков ..... 5

Клинические особенности онихомикозов различной этиологии

Я.Ф. Кутасевич, И.А. Олейник ..... 59

Некоторые аспекты применения антисептиков в дерматологии

Н.М. Нечипоренко ..... 68

### ЗАПИСНАЯ КНИЖКА

Анонсы ..... 58, 67

Дайджесты ..... 22, 62

# Медичні журнали для лікаря-практика

Рациональная  
фармакотерапия  
96488  
<http://rpt.com.ua>



Нейро News:  
психоневрология  
и нейропсихиатрия  
96489  
<http://neuro.health-ua.com>

Практична  
ангіологія  
94976  
<http://angio.health-ua.com>



Клінічна  
імунологія.  
Алергологія.  
Інфектологія  
94977  
<http://kiai.com.ua>

Острые  
и неотложные  
состояния  
в практике врача  
95403  
<http://emergency.health-ua.com>



Медичні  
аспекти  
здоров'я жінки  
95404  
<http://mazg.com.ua>



Медичні  
аспекти  
здоров'я мужчины  
89519  
[www.mazm.com.ua](http://mazm.com.ua)

Адреса:  
вул. Світлицького, 35а,  
м. Київ, 04123  
Тел.: 044 391-31-40

**Учредитель**

Игорь Иванченко

**Руководитель проекта**

Татьяна Артюнина

**Издатель**

ООО «Медицинские аспекты здоровья человека»

**Генеральный директор**

Анастасия Чаплыженко

**Медицинский директор**

Валерий Кидонь

**Отдел рекламы**Владислав Калинichenko  
Kalinichenko@id-zu.com**Шеф-редактор**Мария Арефьева  
m\_arefieva@inbox.ru  
arefieva@id-zu.com**Ответственный секретарь**

Алла Яворская

**Медицинские редакторы**Марина Малей  
Ольга Жигунова**Литературные редакторы**Алла Яворская  
Ирина Волошук**Дизайн/верстка**

Елена Заболотная

**Начальник производственного отдела**

Ивалин Крайчев

Отдел подписки  
(044) 391-31-40  
ragubec@id.zu.comРегистрационное свидетельство  
КВ № 14098-3069Р от 19.05.08  
Подписано в печать 12.06.14  
Заказ № 12/06  
Печать – ООО «Издательский дом  
«Авантост-Прим». 03035, г. Киев, ул. Сурикова, 3  
Тираж 10 000 экз.Редакция может публиковать материалы,  
не разделяя точки зрения авторов.  
За достоверность фактов, цитат, имен,  
географических названий и иных сведений  
отвечают авторы.Материалы с пометкой публикуются  
на правах рекламы.  
Пометка используется для публикаций  
рекламного характера, содержащих  
информацию о медицинских лабораториях,  
услугах медицинских клиник, медицинской  
аппаратуре, иных, в т.ч. лекарственных,  
средствах, которые не внесены в перечень  
запрещенных к рекламированию.Публикации с пометкой содержат  
информацию о лекарственных средствах  
и предназначены для медицинских  
и фармацевтических работников.  
Правовой режим информации, изложенной  
в этом издании или предоставленной для  
распространения на специализированных  
мероприятиях по медицинской тематике,  
в первую очередь определяется Законом  
Украины от 04.04.1996 г. № 123/96ВР  
«О лекарственных средствах». Ответственность  
за содержание рекламных и информационных  
материалов несет лица, подавшие указанные  
материалы для размещения в журнале.Перепечатка материалов допускается только  
с разрешения редакции.Зашитено авторским правом.  
Рукописи не возвращаются.Адрес редакции:  
04123, г. Киев,  
ул. Светлинского, 35а, 2-й этаж  
тел/факс: (044) 391-31-41

© Иванченко И.Д., 2006

**Редакционная коллегия****Берадзе Тина Игоревна**психиатр, психотерапевт, медицинский психолог,  
президент Международного центра «Психическое здоровье»,  
директор по международным связям Ассоциации психиатров Украины**Бойко Николай Иванович**д.мед.н., профессор кафедры урологии Национального медицинского  
университета им. А.А. Богомольца,  
президент Украинской ассоциации андрологии и сексуальной медицины**Веропотвелян Петр Николаевич**к.мед.н., заведующий отделением патологии репродуктивной функции человека  
Республиканского центра медицинской генетики и пренатальной диагностики,  
г. Кривой Рог**Возианов Сергей Александрович**член-корреспондент НАМН Украины, д.мед.н., профессор,  
директор ГУ «Институт урологии НАМН Украины»**Гаврилюк Анна Мирославовна**к.б.н., доцент кафедры клинической иммунологии и аллергологии  
Львовского национального медицинского университета им. Данила Галицкого**Горпинченко Игорь Иванович**д.мед.н., профессор, генеральный директор Украинского  
института секспатологии и андрологии, руководитель клиники  
сексопатологии и андрологии ГУ «Институт урологии НАМН Украины»,  
президент Ассоциации андрологов и сексологов Украины**Иванов Дмитрий Дмитриевич**д.мед.н., профессор, заведующий кафедрой нефрологии и почечно-заместительной  
терапии Национальной медицинской академии последипломного образования  
им. П.Л. Шупика**Князькова Ирина Ивановна**д.мед.н., профессор кафедры клинической фармакологии  
Харьковского национального медицинского университета**Лутай Михаил Илларионович**д.мед.н., профессор, руководитель отдела атеросклероза и ишемической болезни  
сердца ННЦ «Институт кардиологии им. Н.Д. Стражеско НАМН Украины»**Мавров Геннадий Иванович**д.мед.н., профессор, заведующий кафедрой дерматовенерологии и ВИЧ/СПИДа  
ГУ «Институт дерматологии и венерологии НАМН Украины», Харьковская  
медицинская академия последипломного образования**Пасечников Сергей Петрович**д.мед.н., профессор, заведующий кафедрой урологии Национального медицинского  
университета им. А.А. Богомольца, заведующий отделом воспалительных  
заболеваний ГУ «Институт урологии НАМН Украины»**Переверзев Алексей Сергеевич**д.мед.н., профессор кафедры урологии  
Харьковской медицинской академии последипломного образования**Пирогов Виктор Алексеевич**д.мед.н., профессор, заведующий лабораторией нейроурологии  
ГУ «Институт урологии НАМН Украины»**Радченко Владимир Александрович**д.мед.н., профессор, заместитель директора по научной работе Института  
патологии позвоночника и суставов им. М.И. Ситенко НАМН Украины**Стаховский Эдуард Александрович**д.мед.н., профессор, заведующий научно-исследовательским отделом пластической и  
реконструктивной онкоурологии Национального института рака НАМН Украины**Тронько Николай Дмитриевич**академик НАМН Украины, член-корреспондент НАН Украины,  
д.мед.н., профессор, директор Института эндокринологии и обмена веществ  
им. В.П. Комиссаренко НАМН Украины**Яворская Валентина Алексеевна**д.мед.н., профессор кафедры невропатологии и нейрохирургии  
Харьковской медицинской академии последипломного образования

# Остеопороз у мужчин: особенности лечения

А.Н. Беловол, академик НАМН Украины, д.мед.н., профессор, заведующий кафедрой;

И.И. Князькова, д.мед.н., профессор; А.И. Цыганков, к.мед.н.

Кафедра клинической фармакологии Харьковского национального медицинского университета

*Рассмотрены вопросы своевременной профилактики патологического снижения МПКТ, фармакологического и нефармакологического воздействия для предупреждения возникновения переломов костей. Показано, что профилактика и терапия остеопороза должны проводиться на фоне полноценной диеты, содержащей необходимое количество кальция и витамина D. Описаны результаты клинических исследований по лечению остеопороза у мужчин: алендронатом, ризедронатом, золедроновой кислотой, терипартидом и деносумабом. Выбор терапевтического агента должен быть индивидуальным и учитывать такие факторы, как наличие переломов в анамнезе, тяжесть остеопороза (по Т-критерию), риск переломов бедра, паттерн МПКТ кортикальных и губчатых костей, сопутствующие заболевания.*

**Ключевые слова:** остеопороз, витамин D, кальций, алендронат, ризедронат, золедроновая кислота, терипартид, деносумаб, ибандронат, стронция ранелат.

Остеопороз – хроническое системное метаболическое заболевание скелета, характеризующееся прогрессирующим уменьшением костной массы за счет преобладания процессов костной резорбции и/или уменьшения костеобразования, что приводит к нарушению микроархитектоники кости, снижению ее прочности и развитию переломов [1]. Несмотря на достигнутый прогресс в понимании механизмов развития, принципов диагностики, профилактики и терапии остеопороза, заболевание зачастую остается недиагностированным и не лечится [2], особенно у мужчин [3]. В мире насчитывается более 200 млн больных остеопорозом, однако диагноз устанавливается лишь в 25% случаев [4]. В то же время распространенность остеопороза продолжает повышаться в связи с ростом продолжительности жизни, выявлением большего числа этой патологии вследствие более частых измерений минеральной плотности костной ткани (МПКТ) у мужчин с болью в спине и, возможно, в результате изменений в питании и образе жизни, негативно влияющих на метabolизм кальция и костной ткани [5].

Как правило, развившийся перелом является первым клиническим проявлением заболевания [1]. Для остеопороза наиболее характерны компрессионные переломы позвонков и следующие переломы периферического скелета: дис-

タルного отдела предплечья, проксимального отдела бедра (шейки либо чрезвертельной области), а также шейки плеча. Наиболее тяжелыми осложнениями остеопороза являются переломы проксимального отдела бедра [6]. У женщин остеопороз встречается чаще, чем у мужчин. По данным ученых, у 29% мужчин и 56% женщин в возрасте 60 лет, не получающих никакой профилактической терапии, в последующие годы жизни возникнет как минимум один перелом [7]. Установлено, что около 30% всех переломов бедра возникают у мужской части населения, и практически у каждого восьмого мужчины старше 50 лет в дальнейшей жизни будет остеопоротический перелом [8]. Отмечено, что в течение первого года после перелома шейки бедренной кости умирают до 20% пациентов, 30% – остаются ограниченными в самообслуживании [9]. При этом смертность в результате осложнений перелома бедра у мужчин выше, чем у женщин почти в 1,5 раза [10]. Так, смертность в течение первого года после перелома бедра составляет 31–35% у мужчин и 17–22% у женщин [11].

Следует подчеркнуть, что пациенты, перенесшие один остеопоротический перелом, имеют высокий риск повторных переломов. Следовательно, наиболее важной целью лечения остеопороза является предотвращение

переломов. Поскольку остеопороз протекает без характерной клинической картины вплоть до возникновения перелома, важным направлением в его изучении остается выявление новых факторов риска развития этого заболевания и переломов [12]. Расширение таких знаний с позиций доказательной медицины дает возможность своевременно рекомендовать лечебно-профилактические мероприятия, которые обеспечивали бы эффективное снижение риска остеопоротических переломов и необходимую активность в пожилом возрасте.

Особенно важным является знание того, что для большинства случаев остеопороза характерна семейно-генетическая предрасположенность, способствующая значительной концентрации этих больных в отдельных семьях [13]. Необходимо подчеркнуть, что остеопороз не редко сочетается с сердечно-сосудистыми заболеваниями, сахарным диабетом и другими распространенными хроническими неинфекционными болезнями, что придает проблеме остеопороза междисциплинарное значение.

Стратегическими задачами ведения пациентов с остеопорозом являются:

- улучшение клинического состояния больных (уменьшение боли, повышение двигательной активности);
- нормализация нарушенных процессов обмена в костной ткани (ингибирирование повышенной резорбции кости, стимуляция костеобразования);
- предотвращение развития переломов;
- организация лечения заболеваний, ассоциированных с остеопорозом.

У мужчин с одним или несколькими заболеваниями или патологическими состояниями, связанными с высоким риском развития вторичного остеопороза, большое значение имеет раннее выявление заболеваний и проведение профилактических мероприятий, направленных на снижение (устранение) их негативного воздействия.

#### **Клинические факторы риска переломов у мужчин [14]:**

- Возраст
- Низкий индекс массы тела ( $\leq 19 \text{ кг}/\text{м}^2$ )
- Предшествующие переломы бедра, предплечья, позвонков
- Низкотравматичный перелом тела позвонка
- Семейный анамнез перелома бедра
- Прием глюкокортикоидов (например преднизолона или его эквивалента в дозе  $> 5 \text{ мг}/\text{сут}$ ) в течение  $\geq 3$  мес

- Курение
- Употребление алкоголя более 3 единиц в день\*
- Падения
- Состояния, сопровождающие развитие вторичного остеопороза (ревматоидный артрит, гипогонадизм [двусторонняя орхиэктомия, нервная анорексия, гипопитуитаризм], заболевания органов пищеварения [болезнь Крона, неспецифический язвенный колит], длительная иммобилизация, трансплантация органов, сахарный диабет 1-го типа, хронические обструктивные заболевания легких, патология щитовидной железы)

Несмотря на то что у мужчин причины остеопороза более гетерогенны, чем у женщин (примерно в 50% случаев у мужчин диагностируется вторичный остеопороз), подходы к профилактике и базовой терапии этого заболевания практически такие же, как и у женщин с постменопаузальным остеопорозом [15]. План ведения больного остеопорозом состоит из немедикаментозных методов и применения лекарственных средств [16]. К первым относят мероприятия по модификации или устраниению существующих факторов риска, связанных в первую очередь с питанием, физической активностью, приемом кальция, витамина D и др.

#### **Основные меры профилактики снижения костной массы и риска низкотравматичных переломов у мужчин [15]:**

- Длительная регулярная активность и физические упражнения
- Поддержание адекватного поступления кальция и витамина D с пищей или в виде дополнительных препаратов на протяжении всей жизни (суммарное поступление кальция 1000-1500 мг/сут, витамина D 800-1200 МЕ/сут)
- Обязательный прием препаратов кальция и витамина D в возрасте старше 70 лет
- Отказ от курения и злоупотребления алкоголем\*\*
- Диагностика и коррекция дефицита тестостерона
- Выявление других факторов риска и проведение специфических профилактических мероприятий
- Рекомендации по предупреждению падений, избирательное ношение протекторов бедра у пожилых лиц, склонных к частым падениям

\*1 единица = 8-10 г этанола;

\*\*Алкоголь нарушает деятельность остеобластов, а также уменьшает всасывание кальция в желудке и кишечнике.

**Немедикаментозные** способы лечения являются обязательной составной частью профилактики больного с остеопорозом. Они включают ходьбу и физические упражнения (с нагрузкой весом тела, силовые и для тренировки равновесия). Прыжки и бег противопоказаны. Физическая активность, упражнения и ходьба увеличивают прочность костной ткани и снижают риск переломов. Кроме того, физические упражнения укрепляют мышечный аппарат, что позволяет улучшить координацию движений и избежать падений; улучшают функциональное состояние основных систем организма, настроение; повышают устойчивость к стрессам и депрессии; нормализуют сон.

При остеопорозе большое внимание отводится питанию, поскольку питательные вещества и микроэлементы, содержащиеся в пище (кальций, витамин D, белки, жиры, углеводы), а также соль, кофе и алкоголь оказывают влияние на костную ткань. Так, увеличение потребления белка с пищей при недостаточном его содержании оказывает положительное влияние на плотность костной ткани (норма поступления белка с пищей составляет 1-1,2 г/кг массы тела в сутки). Углеводы снижают риск переломов любой локализации, а жиры, наоборот, его повышают. Рекомендуется ограничение потребления поваренной соли до 5 г (1 чайная ложка) в день. Отмечено, что избыточное употребление соли с пищей (более 2100 мг натрия в день) уменьшает плотность костной ткани у взрослых мужчин и женщин.

Соли кальция играют важную роль в первичной профилактике и комплексном лечении остеопороза при назначении антиosteопоротических препаратов. Особо следует отметить необходимость достаточного потребления с пищей кальция, способствующего поддержанию плотности костной ткани. Также кальций усиливает антирезорбтивный эффект эстрогенов на кости. Большинство исследователей единодушно сходится во мнении относительно рекомендаций специалистов Национального института здоровья США (1994) касательно оптимального потребления кальция – для первичной профилактики остеопороза среднее потребление кальция с пищей должно составлять 600-800 мг/сут. Для достижения профилактического эффекта необходимо добавлять кальций в виде его солей (табл. 1).

Доказано, что достаточное количество кальция, поступающего с пищей, снижает риск переломов. Содержание кальция в продуктах питания представлено в таблице 2.

Таблица 2. Содержание кальция в различных продуктах питания [18, 19]

Продукты питания	Кальций, мг/100 г
Молоко пастеризованное (1,5; 2,5; 3,2%)	120
Простокваша	118
Сметана 20% жирности	86
Кефир жирный	120
Кефир нежирный	126
Творог жирный	150
Творог 5% жирности	164
Йогурт (1,5 и 6%)	85
Сыр голландский, российский	1000
Сыр «Гауда»	900
Сыр пармезанский	1400
Брынза из коровьего молока	530
Плавленый сыр	760
Мороженое пломбир	159
Горбуша в томатном соусе (консервы)	340
Крабы	221
Креветки	135
Сардины с костями	350
Судак в томатном соусе (консервы)	507
Вяленая рыба с костями	3000
Шпроты в масле (консервы)	300
Рыба свежая (минтай)	40
Морковь	46
Капуста белокочанная	48
Салат листовой	77
Свекла	37
Петрушка (зелень)	245
Лук зеленый	100
Сельдерей	240
Хрен (корень)	119

Таблица 1. Рекомендуемые нормы суточного потребления кальция людьми разного пола и возраста [17]

Группа населения	Рекомендуемая норма кальция, мг/сут
4-8 лет	800
9-18 лет	1300
19-50 лет, мужчины и женщины в пременопаузе	1000
Старше 50 лет:	
• мужчины	1500
• женщины в постменопаузе	1000-1500
Беременные и кормящие старше 18 лет	1000-1500

## Продолжение таблицы 2

Продукты питания	Кальций, мг/100 г
Шпинат	106
Кунжут	1474
Миндаль	250
Семена подсолнечника	367
Халва тахинная	824
Молочный шоколад	199
Апельсин	34
Малина	40
Смородина черная	36
Крупа овсяная	64
Крупа гречневая	70
Рис	40
Фасоль	150
Соя	347
Хлеб пшеничный	37
Хлеб ржаной	44
Курага	160
Изюм	80
Яйцо	55

Рекомендованная НИИ питания РАМН норма потребления молочных продуктов – три порции в день. Хорошим источником кальция является также минеральная вода.

Для упрощения подсчета суточного потребления кальция с пищей применяется следующая формула:

Суточное потребление кальция, мг = кальций молочных продуктов, мг + 350 мг.

Эта формула облегчает расчет кальция, принятого с пищей, поскольку требует учета только основных источников кальция – молочных продуктов. В связи с тем, что в других продуктах кальция меньше, и они не всегда присутствуют в суточном рационе, количество кальция в них рассчитано в среднем и составляет 350 мг/сут, что отражено в формуле.

Положительное воздействие на состояние костной ткани оказывает также медикаментоз-

ная поддержка препаратами кальция. Мужчинам с факторами риска или остеопорозом рекомендовано адекватное потребление кальция с пищей (1000-1200 мг/сут). При недостаточном поступлении кальция с пищей необходимо дополнительно принимать пищевые добавки с ним [20]. Количество таблеток в день рассчитывается следующим образом: из необходимого суточного количества кальция (1000 или 1500 мг) вычитается часть, принимаемая с пищей. Например, с молочными продуктами поступает 700 мг кальция (2 стакана кефира и бутерброд с сыром). Суточное потребление кальция – 700 мг + 350 мг = 1050. В случае если суточная потребность кальция составляет 1500 мг, необходимо дополнительно принять 450 мг с продуктами питания или с препаратами кальция (табл. 3). Установлено, что кальций в таблетках также эффективен, как и пищевые источники кальция. С целью уменьшения побочных эффектов лечения препараты кальция следует принимать во время или после еды. Больше всего элементарного кальция содержится в карбонате, трифосфате и цитрате кальция. Так, в 1000 мг карбоната кальция содержится 400 мг чистого кальция. Таким образом, в таблетке, содержащей 1250 мг карбоната кальция, количество элементарного кальция составляет 500 мг.

При приеме препаратов кальция в редких случаях может наблюдаться передозировка. Для ее профилактики необходим контроль уровня общего или ионизированного кальция в крови. Суточное колебание концентрации общего кальция у человека не превышает 3%, рекомендуемые границы нормы находятся в пределах 2,25 ~ 2,75 ммоль/л (нормативы могут отличаться в зависимости от применяемой методики). При оценке содержания общего кальция в сыворотке крови следует вносить поправку в зависимости от уровня альбумина. Концентрация кальция в сыворотке с поправкой на альбумин (ммоль/л) рассчитывается следующим образом: кальций сыворотки (ммоль/л) ~ [0,02 x альбумин (г/л)] + 0,8. Уровень ионизированного кальция приблизительно в 2 раза ниже уровня сывороточного кальция и в норме находится в пределах 1,12 ~ 1,37 ммоль/л.

Таблица 3. Содержание кальция в различных солях [21]

Соли кальция	Содержание элементарного кальция в мг в 1 г соли	Соли кальция	Содержание элементарного кальция в мг в 1 г соли
Карбонат	400	Фосфат двухосновной	230
Фосфат трехосновной	400	Цитрат	211
Фосфат двухосновной ангидрид	290	Глицерофосфат	190
Хлорид	270	Лактат	130
Глюконат	90		

Важную роль в профилактике и лечении остеопороза играет витамин D, улучшающий всасывание кальция в кишечнике и регулирующий обменные процессы в костной ткани. Наряду с этим витамин D способствует сохранению мышечной силы и снижению риска падений. Витамин D образуется в коже под воздействием солнечного света. Потребность в витамине D составляет 800-1000 МЕ/сут (табл. 4).

Витамин D содержится в некоторых продуктах (табл. 5).

В организме витамин D активизируется в почках и далее оказывает положительное влияние на кишечник и костную ткань. Известно, что при воздействии солнечных лучей на все тело, вызывающих легкое покраснение, содержание витамина D в крови повышается до такой же степени, как после приема его внутрь в дозе 10 000 МЕ. Способность кожи синтезировать витамин D уменьшается в зимний период и с возрастом (после 65 лет более чем в 4 раза). Кроме того, также с возрастом снижается метаболизм витамина D в почках. Все это ведет к его недостатку, усилиению костного обмена и остеопорозу. По данным систематического обзора [23], включавшего около 64 тыс. участников рандомизированных исследований, отмечено, что при приеме кальция в дозе  $\geq 1200$  мг/сут или кальция с витамином D  $\geq 800$  МЕ/сут частота переломов у лиц обоих полов старше 50 лет снижалась на 12%. При этом снижение частоты переломов было более выражено у пациентов, которые хотя

бы на 80% соблюдали предписанные рекомендации по приему кальция и витамина D. Частота переломов в данной группе снизилась на 24% по сравнению с 12% у лиц с низким уровнем комплаентности. Кроме того, отмечено снижение частоты переломов у пациентов, у которых суточное потребление кальция и витамина D составляло не менее 1200 мг и 800 МЕ соответственно.

Важно подчеркнуть, что при достаточном поступлении кальция с продуктами питания, витамина D может оказаться недостаточно, и в этом случае требуется прием его в виде препаратов. В соответствии с рекомендациями Американского общества эндокринологов [20] мужчинам с низким уровнем витамина D ( $< 30$  нг/мл,  $< 75$  нмоль/л) в крови следует дополнительно назначать его для достижения концентрации 25-гидроксивитамина D [25-(ОН)D] в сыворотке крови на уровне 30 нг/мл (75 нмоль/л) и более. В большинстве случаев препараты кальция и витамина D можно без опасений назначать на неопределенно длительный период времени.

В клинической практике применяются такие препараты витамина D, как эргокальциферол, холекальциферол, и его активные метаболиты – альфакальцидол, кальцитриол. Препараты витамина D, являясь предшественниками D-гормона, оказывают плеiotропные эффекты на организм человека, способствуя улучшению не только состояния костной

Таблица 4. Рекомендуемый суточный уровень потребления витамина D [1, 2, 21]

Группа населения	Рекомендуемая норма витамина D, МЕ/сут
Лица моложе 50 лет (в т.ч. дети любого возраста)	400
Пациенты старше 50 лет	800
Беременные и кормящие старше 18 лет	400

Таблица 5. Некоторые источники витамина D [21, 22]

Продукт питания	Содержание витамина D, МЕ/100 г
Молоко средней жирности	2
Молоко, обогащенное витамином D	57-62
Сметана	50
Масло сливочное	10-150
Лосось приготовленный (120 г)	360
Лосось (консервы)	200-800
Сардины в масле (120 г)	270
Сельдь	294-1676
Масло печени трески (1 стол. л.)	1360
Печень говяжья	45
Печень свиная	44
Печень домашней птицы	55
Яйцо (желток)	45

ткани, но и функциональных возможностей, снижая риск падений (в большей мере активные метаболиты витамина D) [24, 25]. Однако эти лекарственные средства не рекомендуется применять как монотерапию у пациентов с большой потерей костной массы [26]. Вместе с тем нативный витамин D, а в некоторых случаях и активные метаболиты, являются обязательной составляющей при назначении любого фармакологического средства для лечения остеопороза [2].

При высоком риске падений обязательными являются мероприятия, направленные на снижение риска падений, применение ортопедических пособий для протекции и коррекции (рис., табл. 6). Ношение протектора бедра рекомендуется следующим категориям лиц с высоким риском перелома шейки бедра: со сниженной массой тела; с падениями в анамнезе; перенесшим перелом шейки бедра в прошлом; живущим в домах-интернатах. Предупреждение падений – это в первую очередь фармакологическая коррекция энцефалопатии, стабилизация соматической патологии пациента (нормализация артериального давления, функции дыхания, предупреждение приступов стенокардии и перемежающейся хромоты и др.). При обнаружении переломов тел позвонков, больным рекомендуется ношение корсета и ограничение положения сидя.

### Фармакотерапия

Согласно рекомендациям Американского общества эндокринологов [20], фармакотерапия остеопороза показана мужчинам с высоким ри-



**Рисунок. Применение протектора бедра – предотвращение перелома проксимального отдела бедра благодаря отклонению удара при падении**

ском переломов. Эта группа включает пациентов с приведенными ниже факторами риска (однако не ограничивается ими):

- лица, у которых были переломы бедра или позвонков, не связанные с серьезными травмами (*I; умеренный*);\*\*\*
- пациенты, не имевшие переломов позвоночника или шейки бедра, но у которых значения показателей МПКТ позвоночника, шейки бедра и/или бедра в целом минимум на 2,5 стандартных отклонения (СО) ниже средних значений для здоровых молодых представителей белой расы мужского пола (*I; низкий*);

**Таблица 6. Основные свойства нефармакологических вмешательств у мужчин [27]**

Вид воздействия	Преимущества	Ссылки
Физические упражнения	↑ мышечной и костной массы	[28]
Укрепление мышечного аппарата	↑ мышечной силы, ↓ хрупкости и ↑ массы костной ткани	[28]
Профилактика падений: <ul style="list-style-type: none"> <li>• коррекция зрения</li> <li>• коррекция слуха</li> <li>• лечение неврологических заболеваний</li> <li>• особенности безопасности</li> </ul>	Улучшение зрения, ↓ падений Улучшение слуха, ↓ несчастных случаев Лечение депрессии улучшает состояние здоровья и снижает риск падений и несчастных случаев Оценка и изменение домашней обстановки (установка поручней), устойчивая обувь на низком каблуке, пользование тростью, упражнения на координацию и тренировку равновесия – ↓ падения	[2, 29, 30]
Здоровый образ жизни Диета Курение Алкоголь	Сбалансированное питание снижает потерю костной массы Уменьшает МПКТ Уменьшает костную массу	[29, 30]

\*\*\*Сила и доказательность рекомендаций оценены по системе GRADE: 1 – сильная рекомендация, 2 – слабая рекомендация; уровни доказательности: очень низкий, низкий, умеренный, высокий.

- мужчины с Т-показателем\*\*\*\* от -1,0 до -2,5 для позвоночника, шейки бедра или бедра в целом, с 10-летним риском возникновения любых переломов и 10-летним риском перелома бедра по шкале оценки вероятности возникновения переломов FRAX, составляющими  $\geq 20$  и  $\geq 3\%$  соответственно (в США). Для определения соответствующих уровней вмешательств по результатам оценки риска переломов с использованием других алгоритмов необходимы дальнейшие исследования. В других регионах следует принимать во внимание местные руководства по данной проблеме (1; низкий);
- мужчины, принимающие глюокортикоиды длительного действия в фармакологических дозах (например преднизолон или его эквивалент в дозе  $> 7,5$  мг/сут) в соответствии с руководством Американского общества ревматологов (2010) (1; низкий).

**Лекарственные средства**, применяемые для лечения и профилактики остеопороза представляют собой значительную в количественном отношении и весьма разнородную по механизмам действия группу медикаментов, единой классификации которых не существует. Тем не менее

общим свойством, позволяющим объединить эти препараты в общую фармакотерапевтическую группу, является их преобразующее влияние на процессы костного ремоделирования, а также тесно связанный с ним гомеостаз кальция (табл. 7). Рассматривая в целом механизмы действия антиosteопоротических препаратов и клинико-фармакологические аспекты их применения, можно считать, что все эти препараты оказывают влияние на различные звенья патогенеза остеопороза.

**Бисфосфонаты** – наиболее изученная группа препаратов для лечения остеопороза. Способность бисфосфонатов подавлять патологическую резорбцию костной ткани и стимулировать образование кости определяет их лечебное действие при остеопорозе. В клинических исследованиях показано, что бисфосфонаты эффективны у мужчин как с первичным, так и вторичным остеопорозом, включая типогенадизм и глюокортикоид-индуцированный остеопороз.

#### Алендронат

В многоцентровом двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании [32] принимал участие 241 пациент (средний возраст 63 года)

Таблица 7. Классификация современных антиosteопоротических препаратов [31]

Группа препаратов	Характеристика основных свойств	Подгруппа	Основные представители
Антикatabолические средства	↓ повышенной костной резорбции. ↓ костного ремоделирования, что препятствует нарушению микроархитектуры костной ткани, повреждению трабекул и порозности кости. Хотя препараты могут умеренно повышать массу костной ткани и способствовать ее минерализации, эти свойства не являются обязательными	Бисфосфонаты	Алендронат, ризедронат, золедроновая кислота, ибадронат и др.
		Антагонисты RANKL Кальцитонины СМЭР	Деносумаб Кальцитонин лосося Ралоксилен, лазофоксилен Эстрогены, тестостерон и др.
		Средства ЗГТ	
Анаболические средства	↑ прочности кости за счет увеличения ее массы, обусловленное пролонгированием костеообразования и активности клеток остеобластической линии в рамках процессов ремоделирования	Препараты ПТГ	Териапартид, семипартид
Антикatabолические и анаболические средства с дополнительными свойствами	Восстановление баланса между фазами резорбции и формирования в процессе костного ремоделирования, усиление и ускорение минерализации вновь сформированной кости, заживление микропереломов	Активный метаболит витамина D и его аналоги Соли стронция	Кальцитриол, альфафакальцидол Стронция ранелат

ЗГТ – заместительная гормональная терапия; СМЭР – селективные модуляторы эстрогенных рецепторов; RANKL – лиганд рецептора-активатора ядерного фактора каппа-В (RANK); ПТГ – паратиреоидный гормон.

\*\*\*\*Из-за различных методов измерения в зависимости от аппаратуры наиболее приемлемым для оценки МПКТ является использование Т-критерия, который представляет собой количество СО выше или ниже среднего показателя пика костной массы

с наличием одного из двух критериев: 1) снижение МПКТ, измеряемой в области шейки бедренной кости, на 2 СО и более, а в области поясничного отдела позвоночника – на 1 СО и более; 2) снижение МПКТ в области шейки бедренной кости на 1 СО и более, а также наличие деформаций одного и более позвонков либо указания на переломы позвонков, связанные с остеопорозом в анамнезе. Участники были рандомизированы на прием алендronата по 10 мг/сут ( $n = 146$ ) или плацебо ( $n = 95$ ). Все они принимали пищевые добавки с кальцием и витамином D. Длительность наблюдения составила 2 года. Первичной конечной точкой было изменение МПКТ поясничных позвонков, вторичной – частота переломов позвонков у лиц с остеопорозом.

В ходе исследования установлено, что на фоне терапии алендронатом у мужчин наблюдалось увеличение МПКТ, подобное отмеченному в ранее проведенных исследованиях у женщин в постменопаузе [33, 34]. Так, МПКТ поясничных позвонков увеличилась на  $7,1 \pm 0,3\%$ , в то время как шейки бедра – на  $2,5 \pm 0,4\%$  [32]. Было выявлено, что степень увеличения МПКТ в группе алендроната оказалась выше, чем в группе плацебо. Частота возникновения новых переломов позвонков у пациентов, получавших алендронат, была ниже, чем в группе плацебо (соответственно 1 и 7%;  $p = 0,02$ ); снижение относительного риска (ОР) переломов позвонков составило 89% (95% доверительный интервал [ДИ]: от 35 до 98). Установлено, что число пациентов, которых нужно было в течение 2 лет пролечить алендронатом для предотвращения переломов позвонков у одного больного, составило 16 (95% ДИ: от 7 до 56 больных). При этом влияние алендроната на величину МПКТ не зависело от содержания половых стероидов (тестостерона и эстрadiола) в крови. Таким образом, прием алендроната увеличивает МПКТ поясничного отдела позвоночника, бедренной кости и снижает частоту переломов позвонков у мужчин с остеопорозом.

В двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании [35] 167 мужчин, у которых установлено снижение МПКТ, измеряемой в области поясничного отдела позвоночника или шейки бедренной кости, на 2 СО и более или нетравматический перелом, были рандомизированы (в соотношении 2:1) на прием алендроновой кислоты в дозе 70 мг однократно в неделю или плацебо. Все пациенты в течение 12 мес получали кальций и витамин D (колекальциферол). В основной группе в сравнении с исходными значениями наблюдалось существенное увеличение МПКТ в поясничном отделе позвоночника, шейке бедра, зоне трохантера и всего тела на 4,3; 2,1; 2,4 и 1,4% соответственно, достоверно превышавшее ре-

зультаты группы плацебо ( $p < 0,05$ ). При этом значительное увеличение МПКТ в поясничном отделе позвоночника по сравнению с исходными данными и плацебо отмечено через 6 мес лечения ( $p < 0,001$ ). Положительное влияние алендроната не зависело от показателей МПКТ, возраста, роста, веса, индекса массы тела и гормонального статуса в исходных условиях. Под влиянием алендроновой кислоты отмечено значительно снижение биохимических маркеров костного обмена в сравнении с базальными значениями и показателями в группе плацебо. Доказано, что алендроновая кислота хорошо переносится, а частота побочных эффектов со стороны желудочно-кишечного тракта подобна таковой в группе плацебо. Следовательно, назначение алендроновой кислоты в дозе 70 мг однократно в неделю является эффективной и удобной альтернативой ежедневному приему препарата при лечении мужского остеопороза.

В рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании [36] с участием 112 больных раком предстательной железы без метастазов изучено влияние алендроната в дозе 70 мг на МПКТ и маркеры костного обмена. Все пациенты получали добавки кальция и витамина D. Исходно у 39% мужчин установлен остеопороз, у 52% – остеопения. Через год терапии у лиц, получавших алендронат, МПКТ увеличилась на 3,7% (95% ДИ: 2,8-4,6;  $p < 0,001$ ) в поясничном отделе позвоночника и на 1,6% (95% ДИ: 0,4-2,8;  $p = 0,008$ ) в области шейки бедра. У мужчин группы плацебо отмечено уменьшение МПКТ на 1,4% (95% ДИ от -2,7 до -0,03;  $p = 0,045$ ) в поясничном отделе позвоночника и на 0,7% (95% ДИ от -1,5 до 0,01;  $p = 0,081$ ) в зоне шейки бедра. Через 12 мес разница между группами больных составила 5,1 процентного пункта (95% ДИ: 3,5-6,7;  $p < 0,001$ ) в поясничном отделе позвоночника и 2,3 процентного пункта (95% ДИ: 1,0-3,7;  $p < 0,001$ ) в области шейки бедренной кости. Отмечено значительное снижение маркеров костного обмена в группе активной терапии по сравнению с плацебо. Различий по частоте нежелательных явлений между группами не выявлено.

#### *Ризедронат*

В открытом сравнительном исследовании [37] пациенты с остеопорозом принимали пероральный бисфосфонат ризедронат в дозе 5 мг/сут в течение года. Продемонстрировано повышение МПКТ позвоночника, проксиимального отдела бедренной кости. Рентгенологически диагностировано снижение риска возникновения переломов позвонков. Однако недостатком этого исследования было отсутствие слепого контроля.

Эффективность и переносимость ризедроната у мужчин с остеопорозом изучена в многоцентровом двойном слепом плацебо-

контролируемом исследовании [38]. Критерием включения в исследование был мужской возраст старше 30 лет со значениями Т-критерия: в поясничном отделе позвоночника  $\leq -2,5$  СО и  $\leq -1$  СО в области шейки бедренной кости или  $\leq -1$  СО в поясничном отделе позвоночника и  $\geq -2$  СО в зоне шейки бедренной кости по сравнению со средними показателями у здоровых молодых мужчин. В исследование вошли 284 пациента, рандомизированные на прием ризедроната в дозе 35 мг однократно в неделю или плацебо в течение 2 лет. Все участники принимали 1000 мг элементарного кальция и 400-500 МЕ витамина D в день. В ходе исследования отмечено значительное увеличение МПКТ в поясничном отделе позвоночника по сравнению с плацебо на 4,5% (95% ДИ: 3,5-5,6;  $p < 0,001$ ). Существенных различий по частоте развития переломов между группами не выявлено. Лечение ризедронатом приводило к значительному ( $p < 0,01$ ) снижению уровня маркеров костного обмена в сравнении с плацебо, причем уже через 3 мес от начала терапии. По частоте и структуре нежелательных явлений существенных различий между группами не обнаружено. В этой связи подтверждено, что лечение ризедронатом в дозе 35 мг/нед оказывало такое же влияние на МПКТ и маркеры костного обмена у мужчин, как и у женщин с постменопаузальным остеопорозом, у которых также показано снижение риска переломов [39].

Полученные результаты явились поводом для продолжения исследования в виде открытой фазы, в течение которой всем пациентам назначали ризедронат в дозе 35 мг один раз в неделю на протяжении последующих 2 лет с целью оценки безопасности и эффективности препарата у мужчин с остеопорозом. В течение этого периода все они также получали 1000 мг элементарного кальция и 400-500 МЕ витамина D в день. В открытой фазе исследования участвовали 218 (из 284) мужчин. В результате выявлено, что у больных, продолживших прием ризедроната, к концу исследования наблюдалось значительное увеличение (на 7,87%) МПКТ в поясничном отделе позвоночника по сравнению с исходными данными. У лиц группы плацебо, которым в течение открытой фазы лечения назначали ризедронат, продемонстрирован существенный рост МПКТ в поясничном отделе позвоночника – на 6,27% по сравнению с исходными значениями. В результате установлено существенное снижение уровней маркеров костного обмена в обеих группах через 36 и 48 мес лечения. Частота побочных действий со стороны желудочно-кишечного тракта была незначительной и не отличалась между группами. В то же время частота умеренных и тяжелых нежелательных эффектов была выше (8 против 2%) в группе лиц, ранее получавших плацебо.

Следует подчеркнуть, что по безопасности и эффективности результаты были подобны таковым у пациентов, принимавших ризедронат в течение 2 лет в открытой части исследования и в качестве лечебного препарата (лечебная ветвь) в слепой фазе исследования. Кроме того, терапия ризедронатом в течение 4 лет у мужчин с остеопорозом была столь же эффективной и безопасной, как и у женщин с постменопаузальным остеопорозом в течение того же периода [39].

#### Золедроновая кислота

Сравнительная оценка по применению золедроновой кислоты и алендроната была проведена в многоцентровом двойном слепом, активно контролируемом (в параллельных группах) исследовании с участием 302 мужчин с первичным остеопорозом и остеопорозом, связанным с гипогонадизмом (низкий уровень тестостерона у 7,8% больных) [40]. Участники были рандомизированы на внутривенное введение золедроновой кислоты в дозе 5 мг 1 раз в год или пероральный прием алендроната в дозе 70 мг однократно в неделю. В группе, принимавшей золедроновую кислоту, 6,5% мужчин были младше 50 лет, 39,6% – от 50 до 64 лет, 38,3% – от 65 до 74 лет и 15,6% пациентов – старше 75 лет. В исследование были включены лица с Т-критерием шейки бедра  $\leq -2$  СО и поясничного отдела позвоночника  $\leq -1$  СО или с Т-критерием  $\leq -1$  СО шейки бедра с предшествующими низкотравматичными переломами позвонков, или периферическими переломами, или переломами позвонков по данным рентгеноморфометрии. У 35% пациентов Т-критерий поясничного отдела позвоночника равнялся  $< -2,5$  СО. Падения за последние 12 мес отмечены у 19,5% мужчин. Переломы в анамнезе имелись у 63,6% пациентов, из них у 36% – Т-критерий шейки бедра составлял  $< -2$  СО или  $< -1$  СО в поясничном отделе позвоночника. В исследовании отмечена одинаковая динамика МПКТ, костных биохимических маркеров и безопасность золедроновой кислоты в дозе 5 мг по сравнению с алендронатом.

Влияние терапии золедроновой кислотой на частоту новых клинических переломов и показатели смертности после перелома проксимального отдела бедра были изучены в двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании The Health Outcomes and Reduced Incidence with Zoledronic Acid Once Yearly Recurrent Fracture Trial (HORIZON-RFT) у мужчин и женщин старше 50 лет [41]. В исследование вошло 2127 больных (76,7% женщин и 23,3% мужчин), рандомизированных на прием золедроновой кислоты ( $n = 1065$ ) или плацебо ( $n = 1062$ ). Препарат вводили в первые 90 дней после оперативного лечения перелома проксимального отдела бедренной кости, а затем через каждые 12 мес. Средняя продолжительность исследования

составила 1,9 года. Больным, у которых отмечалось снижение концентрации 25-гидроксихолекальциферола в сыворотке крови  $\leq 15$  нг/мл или при невозможности ее определения, за 14 дней до введения золедроновой кислоты назначали витамин D<sub>3</sub> или D<sub>2</sub> в дозе от 50 000 до 125 000 МЕ перорально или внутримышечно. После первой инфузии все участники исследования ежедневно принимали внутрь препараты кальция в дозе 1000-1500 мг и 800-1200 МЕ витамина D. Первичной конечной точкой была частота новых случаев клинических переломов. Исследование завершили 71,3% включенных в него пациентов. Первичная конечная точка наступила у 8,6% лиц, рандомизированных на введение золедроновой кислоты и у 13,9% – группы плацебо, что соответствовало снижению риска на 35% ( $p = 0,001$ ). Частота новых клинических переломов позвонков в группах составляла 1,7 и 3,8% ( $p = 0,02$ ), а периферических переломов – 7,6 и 10,7% ( $p = 0,03$ ) соответственно. Новые переломы проксимального отдела бедра отмечены у 2,0% больных, получавших золедроновую кислоту и у 3,5% – в группе плацебо. Снижение ОР равнялось 30% и было статистически незначимым. В группе пациентов, получавших золедроновую кислоту, МПКТ бедра в целом увеличилась на 2,6% к 12-му месяцу, на 4,7% – к 24-му и на 5,5% – к 36-му месяцу исследования. У лиц, получавших плацебо, МПКТ бедра уменьшилась на 1,0; 0,7 и 0,9% соответственно. МПКТ шейки бедра на фоне применения золедроновой кислоты увеличилась на 0,8; 2,2 и 3,6% к 12-му, 24-му и 36-му месяцу исследования, а в группе плацебо она уменьшилась на 1,0; 0,7 и 0,9% соответственно. Изменения МПКТ проксимального отдела, включая шейку бедренной кости у больных, получавших золедроновую кислоту, и у пациентов группы плацебо различались достоверно ( $p < 0,001$  для всех сравнений). Летальные исходы отмечены в 9,6% случаев в группе лечения и 13,3% – в группе плацебо, что соответствовало снижению риска летальных исходов независимо от их причины на фоне терапии золедроновой кислотой на 28% ( $p = 0,01$ ). Нежелательные явления были обнаружены у 82,3% лиц, получавших золедроновую кислоту, и у 80,6% – в группе плацебо. При этом частота серьезных нежелательных явлений по группам достоверно не различалась и составила 38,3% у мужчин, получавших золедроновую кислоту и 41,2% – в группе плацебо. Случаев остеонекроза нижней челюсти или неблагоприятного влияния препарата на процесс консолидации переломов отмечено не было. Частота нежелательных явлений со стороны почек и сердечно-сосудистой системы, включая мерцательную аритмию и инсульты, была сходной между группами [41]. Таким образом,

внутривенное введение золедроновой кислоты в течение 90 дней после хирургического лечения перелома проксимального отдела бедренной кости ассоциируется со снижением частоты новых клинически выраженных переломов и частоты летальных исходов.

В двухлетнем многоцентровом двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании [42] изучена эффективность терапии золедроновой кислотой в отношении снижения риска переломов позвонков у мужчин с остеопорозом. В исследовании участвовали 1199 мужчин (средний возраст 66 лет) с первичным остеопорозом или с остеопорозом, связанным с низким уровнем тестостерона. Их рандомизировали на внутривенную инфузию золедроновой кислоты в дозе 5 мг один раз в год ( $n = 588$ ) или плацебо ( $n = 611$ ). Первичной точкой исследования было количество пациентов с одним или более новым переломом позвонков по данным морфометрии за 24-месячный период исследования. Вторичными точками исследования были:

- доля пациентов с более чем с 1 новым переломом позвонков за 12 мес;
- количество мужчин с более чем с 1 новым умеренным или тяжелым переломом или с новым переломом позвонков, или с прогрессированием деформаций, усугубляющих перелом позвонков по данным морфометрии за 12 и 24 мес;
- изменения роста к 12-му и 24-му месяцу исследования;
- время до первого клинически выраженного перелома (позвонков или внепозвоночных переломов).

Оценивались динамика МПКТ поясничных позвонков, бедренной кости, шейки бедра, уровни маркеров костного обмена, а также безопасность применения препарата.

Количество пациентов с более чем с 1 новым переломом позвонков по данным морфометрии было статистически меньше в группе, получавшей золедроновую кислоту, по сравнению с группой плацебо – 1,6 и 4,9% соответственно ( $p = 0,002$ ). При этом снижение абсолютного риска составило 3,3%, а ОР – 67% к 24-му месяцу. Снижение ОР переломов на 68% в группе, принимавшей золедроновую кислоту, наблюдалось к 12-му месяцу терапии ( $p = 0,02$ ). Установлено, что количество пациентов с более чем с 1 новым умеренным или тяжелым переломом позвонков по данным морфометрии было достоверно меньше в группе золедроновой кислоты по сравнению с группой плацебо через 12 мес (снижение ОР на 81%;  $p = 0,01$ ) и 24 мес терапии (снижение ОР на 63%;  $p = 0,03$ ). Сходные результаты были получены при оценке возникновения новых переломов или прогрессирования деформаций, усугубляющих перелом позвонков по данным морфометрии

через 12 мес (снижение ОР на 55%,  $p = 0,07$ ) и 24 мес лечения (снижение ОР на 59%;  $p = 0,007$ ). Изменения роста от исходного уровня в среднем были равны -0,8 и -2,5 мм к 12-му месяцу ( $p = 0,008$ ), а также -2,2 и -4,5 мм к 24-му месяцу терапии ( $p = 0,002$ ) в группе золедроновой кислоты и плацебо соответственно. У пациентов, получавших золедроновую кислоту, было продемонстрировано статистически значимое устойчивое увеличение МПКТ поясничных позвонков, бедренной кости и шейки бедра за 24 мес лечения по сравнению с группой плацебо ( $p < 0,05$  для всех сравнений). Уровни маркеров костного обмена были ниже в группе лиц, получавших золедроновую кислоту по сравнению с группой плацебо во всех временных точках измерений ( $p < 0,001$  для всех сравнений). Уровень тестостерона не оказывал влияния на эффективность золедроновой кислоты ( $p > 0,8$  для взаимодействий). Не отмечено статистически значимой разницы между группами по показателям летальности (в группе золедроновой кислоты 2,6%, в группе плацебо 2,9%), серьезных нежелательных явлений (25,3 и 25,2% соответственно), за исключением случаев инфаркта миокарда у девяти пациентов (1,5%) на фоне терапии золедроновой кислотой и у двух (0,3%;  $p = 0,03$ ) на фоне плацебо. По мнению исследователей, ни один из случаев не был связан с приемом препарата. Сердечно-сосудистые серьезные нежелательные явления были отмечены у 31 (5,3%) пациента в группе золедроновой кислоты и у 30 (4,9%) – в группе плацебо ( $p = 0,79$ ). У лиц, получавших золедроновую кислоту, чаще отмечены такие нежелательные явления, как повышение температуры, миалгия, артрит, головная боль, озноб, боль в конечностях и гриппоподобные симптомы. В то же время не выявлено статистически значимой разницы между группами в частоте возникновения фибрилляции предсердий, нарушений сердечного ритма или нарушений функции почек. Не наблюдалось также случаев остеонекроза челюсти. У двух пациентов в группе золедроновой кислоты и у одного в группе плацебо произошли переломы бедренной кости во время исследования, но таковые не являлись атипичными или подвертельными. Итак, за двухлетний период ежегодное внутривенное введение золедроновой кислоты в дозе 5 мг обусловливало статистически значимое снижение риска новых переломов тел позвонков [43]. В целом, по влиянию на суррогатные конечные точки (МПКТ и маркеры костного обмена) результаты были аналогичны полученным в основных клинических исследованиях у женщин с постменопаузальным остеопорозом [44]. Внутривенное введение золедроновой кислоты также эффективно снижает риск переломов у мужчин, как и у женщин.

*Ибандронат* – высокоактивный, азотсодержащий бисфосфонат, положительно зарекомендовавший себя при лечении женщин с постменопаузальным остеопорозом. Фактически менее изучено применение ибандроната у мужчин с остеопорозом. В двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании The Study Researching Osteoporosis in Guys (STRONG) [45] изучена эффективность ибандроната у мужчин со снижением МПКТ. Так, 132 пациента с первичным идиопатическим и гипогонадным снижением МПКТ были рандомизированы на прием ибандроната (150 мг внутрь ежемесячно) или плацебо в течение года. В ходе исследования установлено, что в группе мужчин, получавших ибандронат, наблюдалось большее увеличение МПКТ в области поясничного отдела позвоночника в сравнении с группой плацебо (3,5 против 0,9% соответственно, разница 2,6;  $p < 0,001$ ). На фоне приема ибандроната в сравнении с плацебо также возрастила МПКТ соответственно в области бедра в целом (1,8 против -0,3%, разница 2,1;  $p < 0,001$ ), шейки бедренной кости (1,2 против -0,2%, разница 1,4;  $p = 0,012$ ) и в зоне трохантера (2,2 против 0,4%, разница 1,7;  $p < 0,005$ ). Ибандронат эффективно подавлял костную резорбцию, что проявилось достоверным снижением уровней маркеров костного обмена наряду с хорошей переносимостью.

#### Антагонисты RANKL

*Деносумаб* – принципиально новое антирезорбтивное лекарственное средство, прямо воздействующее на ключевую систему RANK/RANKL/OPG, регулирующую костную резорбцию. Деносумаб представляет собой полностью человеческое моноклональное антитело (IgG2), обладающее высокой аффинностью и специфичностью к лиганду рецептора активатора ядерного фактора κB (RANKL) и тем самым препятствующее активации единственного рецептора RANKL – активатора ядерного фактора κB (RANK), расположенного на поверхности остеокластов и их предшественников. Таким образом, предотвращение взаимодействия RANKL/RANK ингибитирует образование, активацию и продолжительность существования остеокластов. В результате деносумаб уменьшает костную резорбцию и увеличивает массу и прочность кортикального и трабекулярного слоев кости.

В клинических исследованиях установлено, что введение деносумаба подкожно в дозе 60 мг каждые 6 мес эффективно подавляет костную резорбцию у женщин в постменопаузе, увеличивает МПКТ и снижает риск переломов [46]. В многоцентровом рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании Study to Compare the Efficacy and Safety of DenosumAb Versus Placebo in Males With Osteoporosis (ADAMO [47]) сравнивали

эффективность и безопасность деносумаба в дозе 60 мг, вводимого подкожно каждые 6 мес, с плацебо у мужчин с остеопорозом. В исследовании, проходившем в течение 12 мес, приняли участие 242 пациента с низкой МПКТ. Лечение деносумабом способствовало существенному увеличению МПКТ в поясничном отделе позвоночника по сравнению с плацебо (5,7 против 0,9%;  $p < 0,0001$ ). Этот эффект не зависел от возраста, уровня тестостерона, МПКТ-статуса и установленного риска перелома. Также отмечено увеличение МПКТ на всех других участках скелета в сравнении с плацебо – в целом в области тазобедренного сустава (2,4 и 0,3% соответственно) и шейки бедренной кости (2,1 и 0,0% соответственно). Частота побочных эффектов не отличалась между группами.

Таким образом, установлено, что на фоне применения деносумаба увеличивается МПКТ и снижается частота возникновения переломов позвоночника у лиц, получавших антиандрогенную терапию по поводу не осложненного метастатическим процессом рака предстательной железы [48]. Так, в двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании с участием 1468 пациентов с раком простаты, получавших антиандрогенную терапию, оценивали риск развития переломов у мужчин в возрасте старше 70 лет с низкой МПКТ, имеющих в анамнезе переломы, обусловленные остеопорозом. Рандомизация на две группы проводилась соответственно назначению деносумаба и плацебо. Длительность лечения составляла 3 года. Препарат (деносумаб или плацебо) вводили по 60 мг подкожно. Через 24 мес лечения МПКТ поясничного отдела позвоночника в группе пациентов, получавших деносумаб, увеличилась на 5,6%, в то время как в группе плацебо снизилась на 1,0% ( $p < 0,001$ ). Статистически значимые различия в показателях МПКТ в обеих группах наблюдались уже через 1 мес от начала лечения и сохранялись в течение 36 мес. Также на протяжении всего курса терапии деносумабом отмечалось значительное увеличение МПКТ в области боковой поверхности таза и бедра, шейки бедренной кости и дистальной трети лучевой кости. В группе мужчин, принимавших деносумаб, через 36 мес от начала лечения отмечена более низкая частота возникновения переломов позвоночника, чем в группе пациентов, получавших плацебо (1,5 против 3,9%). Частота возникновения других побочных эффектов в обеих группах была одинаковой.

### Анаболические средства

#### Терипаратид

Физиологическое действие этого ПТГ заключается в стимуляции формирования костной ткани посредством прямого влияния на остеобласты. ПТГ опосредованно усиливает кишечную абсорбцию и канальцевую реабсорбцию

кальция, а также экскрецию фосфатов [49]. Введение терипаратида стимулирует образование новой костной ткани в связи с преимущественной стимуляцией остеобластов по сравнению с остеокластами.

Исследования по применению ПТГ для лечения остеопороза ведутся с 1980 г. В настоящее время получены данные о положительном влиянии на кость трех препаратов на основе паратормона: ПТГ 1-34 (терипаратид) [50], ПТГ 1-84 и аналог ПТГ-подобного пептида (семипаратид) [51]. В то же время доказательства эффективности, согласно результатам крупных клинических исследований, пока получены только для ПТГ 1-34 (рекомбинантный человеческий терипаратид, продуцируемый *Escherichia coli*). Установлено, что терипаратид эффективен для повышения МПКТ у мужчин с первичным и гипогонадальным остеопорозом с высоким риском переломов, а также для лечения глюокортикоид-ассоциированного остеопороза у пациентов с высоким риском переломов. Разрешение на клиническое применение терипаратида для лечения остеопороза выдано Управлением по контролю за пищевыми продуктами и лекарственными средствами (FDA, США) в 2002 г., а с 2003 г. препарат разрешен к применению в Европе. Так, терипаратид рекомендуется для лечения мужчин с высоким риском переломов и для тех, у кого на фоне терапии кортикоэстериоидами, отмечено существенное снижение МПКТ.

По изучению эффективности применения терипаратида для лечения остеопороза у мужчин наиболее достоверным было двойное слепое плацебо-контролируемое исследование [52], включавшее 437 участников, рандомизированных на три группы по приему: плацебо ( $n = 147$ ), 20 мкг терипаратида ( $n = 151$ ) и 40 мкг терипаратида ( $n = 139$ ). Кроме того, все пациенты принимали препараты кальция 1000 мг/сут и витамина D 400-1200 МЕ/сут. Длительность исследования составила 11 мес. Установлено дозозависимое увеличение МПКТ по данным двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии. Так, МПКТ в позвоночнике увеличилась на 5,9% у больных, получавших терипаратид в дозе 20 мкг/сут и на 9,0% у тех, кому препарат вводили в дозе 40 мкг/сут; МПКТ бедренной кости увеличилась на 1,5 и 2,9% соответственно. Изменений МПКТ лучевой кости при этом не выявлено. У лиц, получавших терипаратид, наблюдалось дозозависимое увеличение маркеров как костеобразования, так и костной резорбции, при этом увеличение маркеров костного формирования было достоверно выше. Следует отметить, что небольшой период исследования не позволил оценить влияние инъекций терипаратида на риск переломов у мужчин. Вместе с тем увеличение МПКТ и изменения костного обмена у мужчин сопоставимы

с увеличением МПКТ и изменениями маркеров костного метаболизма в проведенном ранее многоцентровом рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании у женщин в постменопаузе [53]. Это позволяет предположить сходное влияние терипаратида на снижение риска переломов у мужчин. Через 18 мес после окончания приема терипаратида 355 мужчин были вновь обследованы [54]. После завершения лечения у них не отмечено снижения МПКТ. Более того, наблюдалась тенденция к увеличению таковой (необходимо отметить, что пациенты могли получать антирезорбтивную терапию по окончании исследования). Также через 18 мес было установлено, что частота тяжелых переломов и переломов средней тяжести была достоверно ниже (на 83%) в группе, получавшей терипаратид [54].

В то же время представляет интерес небольшое проспективное когортное исследование [55] по изучению гендерных особенностей терапии терипаратидом и динамики МПКТ после прекращения лечения данным препаратом. В исследование были включены 14 женщин в постменопаузе и 17 эугонадных мужчин в возрасте 46-85 лет со значениями Т-критерия поясничного отдела позвоночника или шейки бедра  $\leq -2$  СО. Терипаратид вводили подкожно в дозе 37 мкг ежедневно в течение 24 мес, после чего следовал перерыв в лечении длительностью 12 мес. В активной фазе лечения наблюдалось увеличение МПКТ в поясничном отделе позвоночника, шейке бедра, зоне бедра в целом, не отличавшееся у лиц обоих полов. При этом МПКТ лучевой кости оставалась стабильной у мужчин и снижалась на  $8,1 \pm 3,3\%$  у женщин ( $p < 0,0001$ ). После прекращения лечения терипаратидом выявлено, что степень уменьшения МПКТ у женщин была выше, чем у мужчин. Так, МПКТ в поясничном отделе позвоночника снижалась на  $7,1 \pm 3,8\%$  у женщин и на  $4,1 \pm 3,5\%$  у мужчин ( $p = 0,036$ ); в области бедра в целом и шейки бедренной кости у женщин снижалась на  $3,8 \pm 3,9$  и  $3,1 \pm 4,3\%$ , соответственно, не изменялась у мужчин ( $p < 0,05$  для обоих сравнений). МПКТ в нижней трети лучевой кости не изменялась у мужчин, но увеличивалась у женщин на  $1,6 \pm 3,1\%$  ( $p = 0,069$ ). Полученные данные нуждаются в подтверждении в более крупных исследованиях и у мужчин, и у женщин. В то же время R. Lindsay et al. [56] отметили, что у пациенток с постменопаузальным остеопорозом наблюдалось снижение риска переломов позвонков после отмены лечения терипаратидом (по крайней мере, в течение 18 мес).

Комбинированное лечение терипаратидом и алендронатом одновременно оказалось менее эффективным, чем применение только терипаратида. Так, в исследовании [57] 83 пациента старшей возрастной категории были рандо-

мизированы на прием алендроната (10 мг/сут;  $n = 28$ ), терипаратида (40 мкг подкожно ежедневно;  $n = 27$ ) или их комбинации ( $n = 28$ ). Установлено значительно большее увеличение МПКТ в поясничном отделе позвоночника у мужчин, получавших терипаратид в сравнении с другими группами ( $p < 0,001$  для обоих сравнений). Также отмечено существенно большее возрастание МПКТ в шейке бедра в группе лиц, которым назначали терипаратид, чем на фоне лечения алендронатом ( $p < 0,001$ ) или их комбинацию ( $p = 0,01$ ). При этом большее увеличение МПКТ в области поясничного отдела позвоночника отмечено в группе комбинированной терапии в сравнении с группой алендроната ( $p < 0,001$ ). В ходе исследования продемонстрировано достоверное снижение уровней маркеров костной резорбции в группе комбинированной терапии по сравнению с мужчинами, получавшими только терипаратид. Однако при комбинированной терапии снижались показатели как костной резорбции, так и костного формирования. Это, скорее всего, и явилось причиной меньшего прироста МПКТ у пациентов, которым назначали терипаратид и алендронат, по сравнению с группой, которая получала лечение только терипаратидом [58]. Результаты проведенных ранее исследований [59, 60] у женщин в постменопаузе также свидетельствуют в пользу того, что комбинированное лечение алендронатом и ПТГ (1-84) снижает анаболический эффект ПТГ. Представленные данные необходимо учитывать при выборе терапевтической тактики после прекращения лечения ПТГ, поскольку продолжительность исследований по его применению ограничивается максимум двумя годами [61].

Следует отметить, что в отличие от комбинации терипаратид + алендронат, для которой не удалось получить аддитивный эффект, поскольку последний предположительно снижает эффективность первого, золедроновая кислота при ее назначении в комбинации с терипаратидом не блокирует анаболический эффект ПТГ.

#### Тестостерон

Согласно выводам J.S. Finkelstein et al. [63], ЗГТ тестостероном у мужчин молодого возраста с гипогонадизмом приводит к существенному увеличению костной массы. В последующих исследованиях [127, 128] установлено положительное воздействие ЗГТ тестостероном на МПКТ и качество костной ткани у пожилых пациентов с остеопорозом. Так, в одном исследовании [64] 70 мужчин старше 65 лет с гипогонадизмом, уровнем тестостерона в сыворотке крови  $< 12,1$  нмоль/л в двух определениях, были рандомизированы на лечение одной из трех схем в течение 36 мес: тестостерона энантат (200 мг внутримышечно каждые 2 недели) + плацебо (таблетки ежедневно); тестостерона энантат (200 мг каждые 2 нед) + финастерид

5 мг ежедневно; инъекции плацебо и таблетки плацебо. В ходе исследования продемонстрировано увеличение МПКТ в области поясничного отдела позвоночника (в группах монотерапии тестостерона энантатом, комбинации тестостерона энантат + финастерид и плацебо на  $10,2 \pm 1,4$ ;  $9,3 \pm 1,4$  и  $1,3 \pm 1,4\%$  [ $p < 0,001$ ]) и бедра ( $2,7 \pm 0,7$ ;  $2,2 \pm 0,7$  и  $-0,2 \pm 0,7\%$  для плацебо [ $p <$  или  $= 0,02$ ] соответственно). Также отмечено значительное увеличение МПКТ в области большого вертела и межвертельной области бедра.

В другом исследовании [65], включавшем 10 пациентов с гипогонадизмом, для поддержания нормальной концентрации тестостерона в крови назначали гель тестостерона в течение 24 мес. При контрольном определении наблюдалось увеличение МПКТ в области поясничного отдела позвоночника на 7,4% ( $p < 0,001$ ) и бедра в целом на 3,8% ( $p = 0,008$ ). При магнитно-резонансном анализе отмечено, что терапия тестостероном увеличивает прочность губчатого вещества кости.

В исследовании P.J. Snyder et al. [66] 108 эугонадных мужчин старше 65 лет были рандомизированы на трансдермальное применение тестостерона или плацебо в течение 36 мес. Увеличение МПКТ в области поясничного отдела позвоночника отмечено как в группе плацебо ( $2,5 \pm 0,6\%$ ), так и в группе тестостерона ( $4,2 \pm 0,8\%$ ) (оба  $p < 0,001$ ), однако достоверных различий между группами не выявлено. Проведенный линейный регрессионный анализ показал, что чем ниже концентрация тестостерона в сыворотке крови в исходных условиях, тем более высокий эффект наблюдается при лечении тестостероном согласно динамике МПКТ в области поясничного отдела позвоночника ( $p = 0,02$ ). Так, в группе тестостерона у больных с базальной концентрацией этого гормона в сыворотке крови 200 нг/дл (6,9 нмоль/л) и 400 нг/дл (13,9 нмоль/л) отмечено увеличение МПКТ в области поясничного отдела позвоночника на  $5,9 \pm 2,2$  и  $0,9 \pm 1,0\%$  соответственно. Неблагоприятные эффекты при применении тестостерона, такие как полицитемия, апноэ во сне, доброкачественное увеличение или рак простаты, являются противопоказанием для проведения такой терапии с целью лечения остеопороза у эугонадных мужчин до тех пор, пока не будут получены дополнительные данные в поддержку лечения тестостероном данной группы лиц.

Таким образом, ЗГТ тестостероном у мужчин с гипогонадизмом предупреждает потерю костной массы и увеличивает МПКТ. Однако основной проблемой является недостаточное количество долговременных исследований и отсутствие данных по влиянию на риск переломов. В то же время в рекомендациях Американского общества эндокринологов рекомендована терапия тестостероном для мужчин с высоким

риском переломов и уровнем тестостерона  $< 200$  нг/дл (6,9 нмоль/л) при отсутствии стандартных показаний к терапии тестостероном, но при наличии противопоказаний к утвержденным фармпрепаратам для лечения остеопороза (2; низкий).

#### Стронция ранелат

Стронция ранелат обладает уникальным комбинированным действием, подавляющим резорбцию костной ткани и одновременно стимулирующим ее формирование. Предполагается, что стронций стимулирует рецепторы остеобластов, потенцируя выработку остеопротегерина, белка, регулирующего костное ремоделирование [67]. Экспериментально установлено, что стронция ранелат стимулирует репликацию предшественников остеобластов, синтез коллагена и образование кости в культуре костной ткани, подавляет дифференцировку и активность остеокластов и таким образом уменьшает резорбцию костной ткани [68].

В ряде клинических исследований [69, 70] продемонстрировано, что стронция ранелат является эффективным лекарственным средством для лечения постменопаузального остеопороза и предупреждения риска как позвоночных, так и внепозвоночных переломов. Он существенно повышает МПКТ, оказывает двойное действие на костное ремоделирование – стимулируя образование новой кости и снижая скорость резорбции костной ткани, увеличивает прочность кости. Оценка клинической эффективности стронция ранелата у мужчин основана преимущественно на двойном слепом рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании [71], включавшем 261 мужчину (средний возраст 73 года) с первичным остеопорозом, рандомизированных на прием стронция ранелата 2 г/сут ( $n = 174$ ) или плацебо ( $n = 87$ ) на протяжении двух лет. Все пациенты также принимали кальций и витамин D. Установлено, что у лиц, получавших стронция ранелат, наблюдалось большее увеличение МПКТ в области поясничного отдела позвоночника ( $9,7\% \pm 7,5\%$  против  $2,0 \pm 5,5\%$ ;  $p < 0,001$ ), шейки бедра ( $p < 0,001$ ) и бедра в целом ( $p < 0,001$ ) в сравнении с плацебо. При оценке динамики костных маркеров на фоне лечения стронция ранелатом выявлено повышение уровней маркеров костеобразования и снижение показателей костной резорбции.

В открытом проспективном контролируемом 12-месячном исследовании [72] сравнивали влияние стронция ранелата и алендronата на МПКТ у 152 мужчин с первичным остеопорозом. Участники были рандомизированы на прием стронция ранелата 2 г/сут ( $n = 76$ ) или алендроната 70 мг/нед ( $n = 76$ ). Лечение проводилось на фоне приема пищевых добавок кальция в дозе 1200 мг/сут и 800 МЕ/сут витамина D.

В результате этого отмечено увеличение МПКТ в поясничном отделе позвоночника на  $5,8 \pm 3,7\%$  и бедра в целом на  $3,5 \pm 2,8\%$  на фоне лечения стронция ранелатом по сравнению с возрастанием МПКТ на  $4,5 \pm 3,4$  и  $2,7 \pm 3,2\%$  соответственно в группе алендronата. У пациентов, получавших стронция ранелат, увеличение МПКТ в поясничном отделе позвоночника на 22% ( $p = 0,033$ ) и бедра в целом на 23% ( $p = 0,002$ ) было больше, чем в группе алендроната. Побочные явления были отмечены у 28 (37%) и 38 (50%) пациентов в обеих группах соответственно.

### Выводы

Своевременная профилактика патологического снижения МПКТ, раннее начало фармакологического и нефармакологического воздействия являются залогом предотвращения серьезного, иногда угрожающего жизни, осложнения – перелома кости. Особо следует подчеркнуть то обстоятельство, что и терапия, и профилактика остеопороза должны проводиться на фоне полноценной диеты, содержащей необходимое количество кальция и витамина D.

В отличие от крупномасштабных исследований по лечению остеопороза у женщин, в которых конечной точкой была частота переломов, исследования у мужчин были меньшими по числу участников, и во всех оценивалось изменение МПКТ в качестве первичной конечной точки. Результаты клинических исследований по лечению остеопороза у мужчин свидетельствуют о том, что фармакотерапевтические вмешательства улучшают МПКТ и биохимические маркеры костного ремоделирования; отмечена тенденция к уменьшению переломов, подобных таковым в исследованиях у женщин с постменопаузальным остеопорозом. Мужчинам с повышенным риском переломов целесообразно рекомендовать лекарственные средства, одобренные FDA или Европейским агентством по лекарственным средствам (European Medicines Agency, EMA). Среди них алендронат, ризедронат, золедроновая кислота и терипаратид, а также деносумаб для мужчин, получающих антиандрогенную терапию при раке предстательной железы. Важно подчеркнуть, что выбор терапевтического агента должен быть индивидуальным и учитывать такие факторы, как наличие переломов в анамнезе, тяжесть остеопороза (по Т-критерию), риск переломов бедра, паттерн МПКТ кортикальных и губчатых костей, сопутствующие заболевания (например язвенную болезнь, гастроэзофагеальную рефлюксную болезнь, синдром мальабсорбции, злокачественные новообразования и т.д.), стоимость и другие факторы. Мужчинам с недавним переломом шейки бедра эксперты Американского общества эндокринологов рекомендуют при-

менение золедроновой кислоты [20]. В отношении других лекарственных средств (ибандронат, стронция ранелат и др.), подтвердивших эффективность в исследованиях с участием женщин, необходимы дальнейшие исследования по оценке эффективности и безопасности в популяции мужчин с остеопорозом. В то же время их назначение возможно при наличии противопоказаний к разрешенным препаратам для лечения остеопороза у мужчин.

### Список использованной литературы

1. Коваленко В.Н., Поворознюк В.В., Борткевич О.П. и др. Рекомендации по диагностике, профилактике и лечению системного остеопороза у женщин в постменопаузальном периоде // Укр. ревматол. журн. – 2009. – № 3 (37). – С. 23-39.
2. Лесняк О.М. Аудит состояния проблемы остеопороза в странах Восточной Европы и Центральной Азии 2010 // Остеопороз и остеопатии. – 2011. – № 2. – С. 3-6.
3. Ebeling PR. Clinical practice. Osteoporosis in men // N Engl J Med. – 2008. – Vol. 358. – P. 1474-82.
4. Поворознюк В.В., Григорьева Н.В. Болевой синдром при остеопорозе и методы его коррекции // Новости медицины и фармации. – 2010. – № 13-14 (333-334).
5. Orwoll E. Osteoporosis in Men. The effects of gender on skeletal health. San Diego-London-Boston: Academic Press 2006.
6. Hirani V., Primatesta P.. Vitamin D concentrations among people aged 65 years and over living in private households and institutions in England: population survey. Age Ageing 2005; 34:485-91.
7. Jones G., Nguyen T.V., Sambrook P.N. et al. Progressive femoral neck bone loss in the elderly: Longitudinal findings from the Dubbo Osteoporosis Epidemiology Study // BMJ 1994; 309: 691-695.
8. Campion J.M., Maricic M.J. Osteoporosis in men // Am Fam Phys. – 2003. – Vol.67. – P. 1521-1526.
9. Kertes J.I., Dushenat M., Vesterman J.L. et al. Factors contributing to compliance with osteoporosis medication // 2008 Mar;10(3): 207-13.
10. Forsen L., Sogaard A.J., Meyer H.E. et al. Survival after hip fracture: short- and long-term excess mortality according to age and gender // Osteoporos Int. – 1999. – Vol. 10. – P. 73-78.
11. Bass E., French D.D., Bradham D.D. et al. Risk adjusted mortality rates of elderly veterans with hip fractures. Ann Epidemiol 2007;17: 514-519.
12. Беневоленская Л.И. Остеопороз. Диагностика, профилактика и лечение. Клинические рекомендации. – М., 2010. – 85 с.
13. Волков Е.Е. Ранняя активная диагностика и лечение остеопенического синдрома при диспансерном наблюдении // Автореф... канд.мед.н. – М., 2007. – 22 с.
14. Kanis J.A., on behalf of the World Health Organization Scientific Group. Assessment of osteoporosis at the primary health care level. Technical Report. World

- Health Organization Collaborating Centre for Metabolic Bone Diseases. University of Sheffield; UK: 2008.
15. Ринге Й.Д. Остеопороз у мужчин // Профилактическая медицина. – 2011. – № 2. – С. 31-38.
  16. Клинические рекомендации «Остеопороз. Диагностика, профилактика и лечение. (под ред. Л.И. Беневоленской и О.М. Лесняк). – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. – С. 272.
  17. Health Care Guideline, Institute for Clinical Systems Improvement, Third Edition, July 2004, <http://www.icis.org>.
  18. Теплов В.И., Боряев В.Е. Физиология питания. Учебное пособие. – М., 2006.
  19. Химический состав российских пищевых продуктов. Справочник / под редакцией И.М. Скурихина. – М., 2002.
  20. Watts N.B., Adler R.A., Bilezikian J.P. et al. Osteoporosis in Men: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 2012. – Vol. 97(6). – P. 1802-1822.
  21. Institute of Medicine, Food and Nutrition Board. Dietary Reference Intakes for Calcium and Vitamin D. Washington, DC: National Academy Press, 2010.
  22. American association of endocrinologists (AACE) medical guidelines for the prevention and treatment of postmenopausal osteoporosis: 2001 edition, with selected updates for 2003 // Endocrine Practice, 2003, vol. 9, N 6, p. 544-564.
  23. Tang BM, Eslick GD, Nowson C, Smith C, Bensoussan A. Use of calcium or calcium in combination with vitamin D supplementation to prevent fractures and bone loss in people aged 50 years and older: a meta analysis // Lancet. – 2007. – Vol. 370. – P. 657-666.
  24. Белая Ж.Е., Рожинская Л.Я., Сосунова Н.В. Альфа-альфаидол (Альфа Дз-Тева) – препарат с многокомпонентным действием на снижение риска переломов // Остеопороз и остеопатии. – 2008. – № 1. – С. 22-28.
  25. Белая Ж.Е., Рожинская Л.Я. Падения – важная социальная проблема пожилых людей. Основные механизмы развития и пути предупреждения // Рус. мед. журн. – 2009. – N 17. – С. 1614-1619.
  26. Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Белая Ж.Е., Рожинская Л.Я. Остеопороз – от редкого симптома эндокринных болезней до безмолвной эпидемии XX-XXI вв. // Проблемы эндокринологии. – 2011. – № 1. – С. 35-45.
  27. Banu J. Causes, consequences, and treatment of osteoporosis in men // Drug Des Devel Ther. – 2013. – Vol. 7. – P. 849-860.
  28. Duque G., Troen BR. Understanding the mechanisms of senile osteoporosis: new facts for a major geriatric syndrome // J Am Geriatr Soc. – 2008. – Vol. 56 (5). – P. 935-41.
  29. Kondo KL. Osteoporotic vertebral compression fractures and vertebral augmentation // Semin Intervent Radiol. – 2008. – Vol. 25(4). – P. 413-24.
  30. Levine JP. Pharmacologic and nonpharmacologic management of osteoporosis // Clin Cornerstone. – 2006. – Vol. 8(1). – P. 40-53.
  31. Шварц Г.Я. Современная комбинированная фармакотерапия остеопороза // РМЖ. – 2011. – № 13. – С. 842.
  32. Orwoll E, Ettinger M, Weiss S. et al. Alendronate for the treatment of osteoporosis in men // N Engl J Med. – 2000. – Vol. 343 (9). – P. 604-10.
  33. Black D.M., Cummings S.R., Karpf D.B. et al. Randomised trial of effect of alendronate on risk of fracture in women with existing vertebral fractures. Fracture Intervention Trial Research Group // Lancet. – 1996. – Vol. 348 (9041). – P. 1535-41.
  34. Pols H.A., Felsenberg D., Hanley D.A. et al. Multinational, placebo-controlled, randomized trial of the effects of alendronate on bone density and fracture risk in postmenopausal women with low bone mass: results of the FOSIT study. Fosamax International Trial Study Group // Osteoporos Int. – 1999. – Vol. 9 (5). – P. 461-8.
  35. Miller P.D., Schnitzer T., Emkey R. et al. Weekly oral alendronate acid in male osteoporosis. Clin Drug Investig. 2004; 24(6): 333-41.
  36. Greenspan S.L., Nelson J.B., Trump D.L., Resnick N.M. Effect of once weekly oral alendronate on bone loss in men receiving androgen deprivation therapy for prostate cancer: a randomized trial // Ann Intern Med. – 2003. – Vol. 146(6). – P. 416-24.
  37. Ringe J.D., Farahmand P., Faber H., Dorst A. Sustained efficacy of risedronate in men with primary and secondary osteoporosis: results of a 2-year study // Rheumatol Int. – 2009. – Vol. 29. – P.311-15.
  38. Boonen S., Orwoll E.S., Wenderoth D. et al. Once-weekly risedronate in men with osteoporosis: results of a 2-year, placebo-controlled, double-blind, multicenter study // J Bone Miner Res. – 2009. – Vol. 24. – P. 719-25.
  39. Reginster J., Minne H.W., Sorensen O.H. et al. Vertebral Efficacy with Risedronate Therapy (VERT) Study Group Randomized trial of the effects of risedronate on vertebral fractures in women with established postmenopausal osteoporosis // Osteoporos Int. – 2000. – Vol. 11. – P. 83-91.
  40. Orwoll E.S., Miller P.D., Adachi J.D. et al. Efficacy and safety of a once-yearly i.v. Infusion of zoledronic acid 5 mg versus a once-weekly 70-mg oral alendronate in the treatment of male osteoporosis: a randomized, multi-center, double-blind, active-controlled study // J Bone Miner Res. – 2010. – Vol. 25. – P. 2239-50.
  41. Lyles K.W, Colon-Emeric C.S., Magaziner J.S. et al. Zoledronic acid and clinical fractures and mortality after hip fracture // N Engl J Med. – 2007. – Vol. 357. – P. 1799-1809.
  42. Boonen S., Lorenc R.S., Wenderoth D. et al. Evidence for safety and efficacy of risedronate in men with osteoporosis over 4 years of treatment: Results from the 2-year, open-label, extension study of a 2-year, randomized, double-blind, placebo-controlled study // Bone. – 2012. – Vol. 51(3). – P. 383-8.
  43. Boonen S., Reginster J.Y., Kaufman J.M. et al. Fracture risk and zoledronic acid therapy in men with osteoporosis // N Engl J Med. – 2012. – Vol. 367. – P. 1714-23.
  44. Black D M , Delmas P.D , Eastell R. et al. Once-yearly zoledronic acid for treatment of postmenopausal osteoporosis // N Engl J Med. – 2007. – Vol. 356. – P. 1809-22.

45. Orwoll E.S.1, Binkley N.C., Lewiecki E.M. et al. Efficacy and safety of monthly ibandronate in men with low bone density // Bone. – 2010. – Vol. 46(4). – P. 970-6.
46. Cummings S.R., San Martin J., McClung M.R. et al. Denosumab for prevention of fractures in postmenopausal women with osteoporosis // N Engl J Med. – 2009. – Vol. 361. – P. 756-65.
47. Orwoll E.1, Teglbjarg C.S., Langdahl B.L. et al. A randomized, placebo-controlled study of the effects of denosumab for the treatment of men with low bone mineral density // Clin Endocrinol Metab. – 2012. – Vol. 97 (9). – P. 3161-9.
48. Smith M.R., Egerdie B., Hernandez Toriz N. et al. Denosumab in men receiving androgen-deprivation therapy for prostate cancer // N Engl J Med. – 2009. – Vol. 361. – P. 745-55.
49. Мазуренко С.О. Остеопороз: диагностика и лечение.
50. Neer R.M., Arnaud C.D., Zanchetta J.R. et al. Effect of parathyroid hormone (1-34) on fractures and bone mineral density in postmenopausal women with osteoporosis // England J. Medicine. – 2001. – Vol. 35. – P. 1434-1441.
51. Gallagher J.C. et al. Semparatide Investigators). PTHrP (1-34) analog, semparatide acetate (RS-66271) causes sustained increases BMD in spine in postmenopausal osteoporotic women: two randomised placebo-controlled trials // Program and abstract of the J. Bone and Miner. Res. Annual Meeting. September 30-October 4 1999; St. Louis, Mo. Abstr. 1018.
52. Orwoll E.S., Scheele W.H., Paul S. et al. The effect of teriparatide [human parathyroid hormone (1-34)] therapy on bone density in men with osteoporosis // J Bone Miner Res. – 2003. – Vol. 18. – P. 9-17.
53. Draper M.W., Flowers D.E., Huster W.J. et al. A controlled trial of raloxifene (LY139481) HCl: impact on bone turnover and serum lipid profile in healthy postmenopausal women // J. Bone Mineral Research. – 1996. – Vol. 11. – P. 835-842.
54. Kaufman J.M., Orwoll E., Goemaere S. et al. Teriparatide effects on vertebral fractures and bone mineral density in men with osteoporosis: treatment and discontinuation of therapy // Osteoporos Int. – 2005. – Vol. 16. – P. 510-16.
55. Leder B.Z., Neer R.M., Wyland J.J. et al. Effects of teriparatide treatment and discontinuation in postmenopausal women and eugonadal men with osteoporosis // Clin Endocrinol Metab. – 2009. – Vol. 94. – P. 2915-21.
56. Lindsay R., Scheele W.H., Neer R. et al. Sustained vertebral fracture risk reduction after withdrawal of teriparatide in postmenopausal women with osteoporosis // Arch Intern Med. – 2004. – Vol. 164. – P. 2024-30.
57. Finkelstein J.S., Hayes A., Hunzeman J.L. Et al. The effects of parathyroid hormone, alendronate, or both in men with osteoporosis // N Engl J Med. – 2003. – Vol. 349. – P. 1216-26.
- 58 Finkelstein J.S., Leder B.Z., Burnett S.M. et al. Effects of teriparatide, alendronate, or both on bone turnover in osteoporotic men // J Clin Endocrinol Metab. – 2006. – Vol. 91. – P. 2882-87.
59. Black D.M., Bilezikian J.P., Ensrud K.E. et al. One year of alendronate after one year of parathyroid hormone (1-84) for osteoporosis // N Engl J Med. – 2005. – Vol. 353. – P. 555-65.
60. Black D.M., Greenspan S.L., Ensrud K.E. et al. The effects of parathyroid hormone and alendronate alone or in combination in postmenopausal osteoporosis // N Engl J Med. – 2003. – Vol. 349. – P. 1207-15.
61. Black D.M., Bilezikian J.P., Ensrud K.E., Greenspan S.L., Palermo L., Hue T., et al. One year of alendronate after one year of parathyroid hormone (1-84) for osteoporosis // N Engl J Med. – 2005. – Vol. 353. – P. 555-65.
62. Cosman F., Eriksen E.F., Recknor C. et al. Effects of intravenous zoledronic acid plus subcutaneous teriparatide [rhPTH(1-34)] in postmenopausal osteoporosis // J Bone Miner Res. – 2011. – Vol. 26. – P. 503-11.
63. Finkelstein J.S., Klibanski A., Neer R.M. Et al. Increases in bone density during treatment of men with idiopathic hypogonadotropic hypogonadism // J Clin Endocrinol Metab. – 1989. – Vol. 69. – P. 776-783.
64. Amory J.K., Watts N.B., Easley K.A., et al. Exogenous testosterone or testosterone with finasteride increases bone mineral density in older men with low serum testosterone. J Clin Endocrinol Metab 2004; 89: 503-510.
65. Benito M., Vasilic B., Wehrli F.W. et al. Effects of testosterone replacement on trabecular architecture in hypogonadal men // J Bone Miner Res. – 2005. – Vol. 20. – P. 1785-1791.
66. Snyder P.J.1, Peachey H., Hannoush P. Et al. Effect of testosterone treatment on bone mineral density in men over 65 years of age // J Clin Endocrinol Metab. – 1999. – Vol. 84 (6). – P. 1966-72.
67. Seeman E., Vellas B., Benhamou C. et al. Strontium ranelate reduces the risk of vertebral and nonvertebral fractures in women eighty years of age and older // J Bone Miner Res. – 2006. – Vol. 21. – P. 1113-1120.
68. Strontium increases vertebral bone volume in rats at a low dose that does not induce detectable mineralization defect / M.D. Grynpas [et al.] // Bone. – 1996. – Vol. 18. – P. 253-259.
69. Meunier PJ, Roux C, Seeman E. et al. The effects of strontium ranelate on the risk of vertebral fracture in women with postmenopausal osteoporosis // N Engl J Med. – 2004. – Vol. 350. – P.459-68.
70. Reginster J.Y., Seeman E., De Verneuil M.C. et al. Strontium ranelate reduces the risk of nonvertebral fractures in postmenopausal women with osteoporosis: Treatment of Peripheral Osteoporosis (TROPOS) study // J Clin Endocrinol Metab. – 2005. – Vol. 90. – P. 2816-22.
71. Kaufman J.M., Audran M., Bianchi G. et al. Efficacy and safety of strontium ranelate in the treatment of osteoporosis in men // J Clin Endocrinol Metab. – 2013. – Vol. 98(2). – P. 592-601.
72. Ringe J.D., Dorst A., Farahmand P. Efficacy of strontium ranelate on bone mineral density in men with osteoporosis // Arzneimittelforschung. – 2010. – Vol. 60. – P. 267-72.

## ДАЙДЖЕСТ

### Предложен новый метод диагностики рака предстательной железы

Группа исследователей из Университета Аделаиды (Австралия) под руководством L. Selth предложила новый способ диагностики рака предстательной железы. В настоящее время наиболее распространенным методом диагностики этого заболевания является определение концентрации простатспецифического антигена (ПСА) в крови. Этот метод характеризуется высокой чувствительностью, однако не является специфичным именно для рака простаты. Повышение концентрации ПСА может развиваться и при других заболеваниях предстательной железы. Нередко пациенты с подозрением на рак простаты подвергаются

ненужной биопсии. Предложенный австралийскими специалистами способ позволяет обнаружить наличие опухоли предстательной железы и даже определить тяжесть заболевания. Он основан на выявлении в семенной жидкости мужчин особых микроРНК, уровень которых повышается при развитии этой формы рака. Также исследователям удалось выяснить, что уровень микроРНК miR-200b различался у мужчин, страдавших легкими и тяжелыми формами рака простаты. Авторы считают, что новый метод диагностики найдет широкое применение в клинической практике. Его использование поможет избежать ненужных медицинских манипуляций, а также своевременно начать необходимое лечение.

### Лучевая терапия при раке предстательной железы повышает риск развития других видов рака

Ученые из Мичиганского университета (США) во главе с К.А. Cooney выяснили, что у мужчин, проходящих курс лучевой терапии по поводу рака предстательной железы, чаще развивается рак мочевого пузыря или прямой кишки. Лучевая терапия – один из распространенных методов лечения рака простаты, применяемых наряду с хирургическим вмешательством. В исследовании принимали участие более 440 тыс. мужчин, у которых в период с 1992 по 2010 г. было диагностировано это заболевание. Исследователи проанализировали случаи развития вторичного рака спустя 10 и более лет после постановки

диагноза. В целом, риск развития таких опухолей был невысок. Однако у больных, которым был назначен курс лучевой терапии, по сравнению с контрольной группой, не получавшей таковую, на 70% чаще развивался рак прямой кишки и на 40% – рак мочевого пузыря. Ученые опасаются, что из-за полученных ими данных пациенты, которым не подходит хирургическое лечение, могут отказаться от лучевой химиотерапии. Авторы считают, что лечащие врачи должны более тщательно наблюдать за пациентами, подвергшимися лучевой терапии, особенно если после курса лечения прошло более 10 лет. Своевременное обнаружение симптомов позволит не допустить прогрессии опухоли мочевого пузыря и прямой кишки.

### Британские специалисты разработали и испытали вакцину от инфаркта

Сотрудники Гарвардского института стволовых клеток разработали вакцину, которая снижает риск инфаркта. Базой открытия считается технология воздействия на определенный ген человека – PCSK9, неправильное функционирование которого повышает концентрацию холестерина в крови человека. Ген с индексом PCSK9 обнаружен французскими учеными в 2003 г. во время проведения исследования наследственных причин развития инфаркта. Руководитель исследования, профессор К. Мусунуру отметил, что терапия подразумевает воздействие на данный ген. Опыты

проводили на грызунах, которым за несколько дней смогли снизить уровень холестерина на 40%. Как подчеркнул профессор, такая вакцина может снизить риск возникновения инфаркта примерно на 30-90%. Основой для данного препарата явилась форма мутации человеческого гена с индексом PCSK9, присутствующая у 3% населения Земли. Этот мутировавший ген и не дает возможности повышаться уровню холестерина у человека.

Материал подготовлен порталом  
Медфармконнект  
(<http://medpharmconnect.com>)  
по материалам [www.medportal.ru](http://www.medportal.ru)

# Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої), екстреної третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги «Рак передміхурової залози»\*

**Наказ Міністерства охорони здоров'я України  
від 02.04.2014 р. № 235**

Мета даного уніфікованого клінічного протоколу медичної допомоги (УКПМД): визначення комплексу заходів зі своєчасного виявлення раку передміхурової залози (РПЗ), діагностики та лікування РПЗ, а також медичної допомоги після закінчення спеціального лікування.

## Список осіб, які брали участь у розробці протоколу

Хобзей М.К.	Директор Департаменту реформ та розвитку медичної допомоги МОЗ України, д.мед.н., професор (голова)
Седаков І.Є.	Головний позаштатний спеціаліст МОЗ України зі спеціальності «Онкологія», головний лікар Донецького обласного протипухлинного центру, д.мед.н., професор (заступник голови з клінічних питань)
Стаховський Е.О.	Головний позаштатний спеціаліст МОЗ України зі спеціальності «Урологія», завідувач відділення онкоурології Національного інституту раку МОЗ України, д.мед.н., професор
Ліщишина О.М.	Директор Департаменту стандартизації медичних послуг ДП «Державний експертний центр МОЗ України», к.мед.н., старший науковий співробітник (заступник голови з методології)
Буйвол О.В.	Лікар-уролог поліклінічного відділення Національного інституту раку
Вітрук Ю.В.	Науковий співробітник відділення пластичної та реконструктивної онкоурології Національного інституту раку
Войленко О.А.	Старший науковий співробітник відділення пластичної та реконструктивної онкоурології Національного інституту раку
Вукалович П.С.	Старший науковий співробітник відділення пластичної та реконструктивної онкоурології Національного інституту раку
Головко Т.С.	Завідувач науково-дослідного відділення променевої діагностики Національного інституту раку
Іванкова В.С.	Завідувач науково-дослідного відділення променевої терапії Національного інституту раку
Зінчук Ю.Д.	Головний лікар Новозар'ївської амбулаторії загальної практики – сімейної медицини Старобешівського району Донецької області
Карлов В.Г.	Завідувач обласного Центру онкоурології Черкаського обласного онкологічного диспансеру
Кононенко О.А.	Лікар-ординатор відділення пластичної та реконструктивної онкоурології Національного інституту раку

\*Із повною версією наказу можна ознайомитись на сайті: <http://www.dec.gov.ua/mtd/reestr.html>

Котов В.А.	Завідувач клінічного відділення пластичної та реконструктивної онкоурології Національного інституту раку
Кузнецова Л.Н.	Заступник генерального директора з організаційно-методичної роботи ККЛПЗ «Донецький обласний протипухлинний центр»
Кудряшов О.Г.	Завідувач урологічного відділення ККЛПЗ «Донецький обласний протипухлинний центр», доцент
Куква Н.Г.	Головний позаштатний спеціаліст зі спеціальності «Променева терапія» Департаменту охорони здоров'я Донецької ОДА, лікар вищої категорії
Курій І.І.	Завідувач консультативної клініки Львівського державного онкологічного регіонального лікувально-діагностичного центру
Мазнєва М.І.	Головний спеціаліст з організації надання первинної медико-санітарної допомоги ГУОЗ Луганської ОДА
Матюха Л.Ф.	Головний позаштатний спеціаліст МОЗ України зі спеціальності «Загальна практика – сімейна медицина», д.мед.н., завідувач кафедри сімейної медицини та амбулаторно-поліклінічної допомоги НМАПО ім. П.Л. Шупика, д.мед.н., професор
Мітченко М.В.	Старший науковий співробітник відділу запальних захворювань ДУ «Інститут урології НАМН України», к.мед.н.
Парамонов В.В.	Головний лікар Черкаського обласного онкологічного диспансеру
Пасечніков С.П.	Завідувач відділення неспецифічних запальних захворювань нирок, сечовивідних шляхів з групою уротуберкульозу Інституту урології НАМН України, д.мед.н., професор
Семененко В.В.	Представник пацієнтів (за згодою)
Семікоз Н.Г.	Головний позаштатний спеціаліст МОЗ України зі спеціальності «Променева терапія», професор кафедри онкології, променевих методів діагностики та лікування ФІПО ДНМУ ім. Максима Горького, д.мед.н., професор
Сивак Л.А.	Завідувач науково-дослідного відділення хіміотерапії солідних пухлин Національного інституту раку
Солодяннікова О.І.	Завідувач науково-дослідного відділення ядерної медицини Національного інституту раку
Стаховський О.Е.	Науковий співробітник відділення пластичної та реконструктивної онкоурології Національного інституту раку
Ткаченко М.М.	Головний позаштатний спеціаліст МОЗ України зі спеціальності «Радіологія», завідувач кафедри радіології та радіаційної медицини НМУ ім. О.О. Богомольця, д.мед.н., професор
Устілєнцев О.М.	Сімейний лікар вищої категорії Дніпровської амбулаторії загальної практики – сімейної медицини Чернігівського району Чернігівської області
Худошина О.В.	Заступник директора Департаменту з питань якості медичної та фармацевтичної допомоги МОЗ України, начальник відділу з питань якості медичної допомоги
Яцина О.І.	Лікар-ординатор відділення пластичної та реконструктивної онкоурології Національного інституту раку

У даний час РПЗ є найбільш поширеною солідною пухлиною в країнах Європи з показником захворюваності 214 випадків на 100 тис. чоловіків і перевищує показник захворюваності на рак легені та колоректальний рак. Крім того, в даний час РПЗ посідає друге місце серед причин смерті від злюкісних новоутворень у населення чоловічої статі. Дане захворювання частіше виявляється у людей похилого віку, і це викликає велике занепокоєння щодо стану здоров'я населення в країнах з великою чисельністю літніх чоловіків. Так, у розвинутих країнах світу РПЗ становить близько 15% від усіх пухлинних захворювань у чоловіків порівняно з 4% – в країнах, що розвиваються.

За даними Національного інституту раку, в Україні показник захворюваності серед чоловіків у 2008 р. становив 31,5 на 100 тис. чоловік, а 2012 р. – 35,8. З числа тих, які захворіли вперше у 2012 р., I-II стадію мали 43,9%, III – 24,7, IV –

18,1% пацієнтів. Слід відмітити, що рівень виявлення хворих на пухлину простати при профілактичних оглядах є низьким і становить 25,7%. Як результат, 50-70% осіб звертаються за медичною допомогою з приводу розвитку ускладнень, зумовлених РПЗ.

Показник смертності в Україні у 2008 р. становив 15,0 осіб на 100 тис. чоловік, а 2012 р. – 16,84. Померли до року у 2012 р. з числа тих, які вперше захворіли, – 18,7% пацієнтів.

## II. Загальна частина

Діагноз «рак передміхурової залози» встановлюється в онкологічних закладах на основі гістологічного (цитологічного) висновку та матеріалів морфологічного дослідження – біопсії (дослідження післяоператійного матеріалу).

Перед початком спеціалізованого лікування необхідне всебічне обстеження з метою правильного

встановлення ознак злойкісного пухлинного росту, стадій захворювання, огляд онколога/уролога, хіміотерапевта, лікаря з променової терапії.

Лікарі загальної практики – сімейні лікарі відіграють ключову роль в організації раннього (своєчасного) виявлення раку, сприянні виконанню усіх рекомендацій фахівців онкологічного профілю під час протипухлинного лікування. Саме на них покладається відповідальність в забезпеченні належної паліативної допомоги

чоловікам, які виявляють бажання знаходитися вдома на термінальних стадіях захворювання.

Суттєву допомогу в роботі лікаря загальної практики – сімейного лікаря надають фельдшери та медсестри за фахом «Медсестринство в онкології».

### III. Основна частина

#### 3.1. Для закладів охорони здоров'я (ЗОЗ), що надають первинну медичну допомогу

Положення протоколу	Обґрунтування	Необхідні дії лікаря
<b>1. Профілактика</b>	Існують два відомих чинники ризику розвитку РПЗ: <ul style="list-style-type: none"> <li>• літній вік;</li> <li>• спадковість.</li> </ul> Якщо в одного з найближчих родичів першої лінії є РПЗ, то ризик розвитку підвищується удвічі.	<i>Обов'язкові</i> 1. Ведення лікарем загальної практики – сімейним лікарем реєстру населення. 2. Надання інформації щодо факторів ризику захворюваності на РПЗ, пов'язаних з віком та спадковістю.
<b>2. Діагностика:</b> <b>a) скарг немає</b>	Скринінг на РПЗ, що ґрунтуються на визначені рівня простатспецифічного антигена (ПСА), сприяє доклінічному виявленню патології передміхурової залози, проте вплив такого скринінгу на смертність та медико-економічні показники не виявлений. Існують докази, що маніпуляції на уретрі або простаті можуть зумовити підвищення рівня ПСА.	<i>Обов'язкові</i> Надання усім пацієнтам, особливо старшим за 50 років, інформації щодо факторів ризику захворюваності на РПЗ, пов'язаних з віком. <i>Бажані</i> Проводити аналіз крові на ПСА, особливо чоловікам старшим за 50 років (аналіз слід виконувати до будь-яких маніпуляцій чи обстежень простати).
<b>б) наявні скарги</b>	Існують докази щодо наявності у пацієнтах з РПЗ скарг на біль внизу живота чи в промежині, проблем із сечовипусканням, гематурією, гемоспермією. Наявний біль в кістках – при запущених стадіях.	<i>Обов'язкові</i> 1. Збір скарг та анамнестичних даних, спрямованих на виявлення тривожних симптомів. 2. Обов'язково проводити аналіз крові на ПСА, особливо чоловікам старшим за 50 років (аналіз повинен проводитись до будь-яких маніпуляцій чи обстежень простати). 3. Фізикальне обстеження. 4. Пальцеве ректальне дослідження (ПРД) – тільки після отримання аналізу крові на рівень ПСА. 5. Ультразвукове дослідження (УЗД) нирок, сечового міхура, простати з визначенням залишкової сечі. <i>Бажані</i> 1. Усі пацієнти зі скаргами на біль, дизурію, гематурію повинні бути направлені до спеціаліста-уролога. 2. Пацієнти з підвищеним рівнем ПСА впродовж двох тижнів повинні бути направлені до спеціалізованого структурного підрозділу ЗОЗ, який надає медичну допомогу хворим на РПЗ.
<b>3. Лікування</b>	Спеціалізована допомога пацієнтам з онкологічними захворюваннями здійснюється у високоспеціалізованому онкологічному закладі. Проведення антиандрогенної терапії та лікування бісфосфонатами в амбулаторних умовах продовжується згідно з призначенням лікаря спеціалізованого закладу.	<i>Обов'язкові</i> Під час обстеження та спеціального лікування лікар загальної практики має сприяти виконанню пацієнтом усіх рекомендацій онкологів, урологів.

Продовження таблиці

Положення протоколу	Обґрунтування	Необхідні дії лікаря
<b>4. Подальше спостереження, включаючи диспансеризацію</b> У зв'язку з небезпекою виникнення рецидиву та/або метастазів пацієнти з РПЗ підлягають диспансерному спостереженню з плановими оглядами в закладі спеціалізованої допомоги, у якому отримували лікування, або за місцем реєстрації.	Існують докази щодо необхідності різних форм психологічної підтримки чоловіків, які захворіли на РПЗ. Пацієнти без ознак злоякісного новоутворення після спеціального лікування перебувають на обліку в онколога/уролога, лікаря загальної практики – сімейної медицини. Хворі з прогресуючим РПЗ після спеціального лікування повинні отримувати адекватне знеболення згідно з УКПІМД при хронічному бальовому синдромі та паліативну медичну допомогу, симптоматичне лікування. Об'єм, періодичність оглядів та тривалість диспансерного спостереження залежать від виду проведеного лікування та принадлежності пацієнта до груп ризику: <ul style="list-style-type: none"><li>• низький ризик (T1-<i>c</i>T2a, за шкалою Глісона 2-6 балів, ПСА &lt; 10 нг/мл);</li><li>• проміжний ризик (<i>c</i>T2b, за шкалою Глісона 7 балів, ПСА 10,1-20 нг/мл);</li><li>• високий ризик (<i>c</i>T2c або за шкалою Глісона 8-10 балів, або ПСА &gt; 20 нг/мл). Обстеження відповідно до плану диспансеризації сприяє ранньому виявленню рецидиву захворювання та/або метастазів.</li></ul>	<i>Обов'язкові</i> 1. Наявність амбулаторної карти та плану диспансерного нагляду (ф. № 030-6/о) згідно з вимогами п. 4.6 цього протоколу ( <b>додаток 5</b> ). 2. Надання інформації пацієнтам, які перенесли спеціальне лікування, щодо його можливих віддалених побічних ефектів, необхідності проведення періодичних обстежень у зв'язку з високою небезпекою виникнення рецидиву або іншої пухлини. 3. Надання рекомендацій щодо способу життя, режиму харчування та фізичних навантажень. 4. Динамічне спостереження за станом пацієнта на основі даних анамнезу та фізикального обстеження. <b>Бажані</b> Навчання комунікативним навичкам з онкологічними пацієнтами під час курсів підвищення кваліфікації на базі онкологічного диспансеру, спостереження за хворими, розроблені на основі рекомендацій психологів.

### 3.2. Для ЗОЗ, що надають вторинну (спеціалізовану) урологічну, онкологічну медичну допомогу

Положення протоколу	Обґрунтування	Необхідні дії
<b>1. Діагностика</b>	Направлення на чітке встановлення діагнозу РПЗ.	<i>Обов'язкові</i> 1. Фізикальне обстеження 2. Аналіз крові на ПСА (якщо не було виконано на первинному рівні). 3. ПРД простати та/або <b>при плануванні спеціального лікування</b> . 4. Лабораторне дослідження крові (загальний, біохімічний аналізи крові, коагулограма, RW) та загальний аналіз сечі. 5. УЗД органів черевної порожнини, заочеревинного простору та малого таза. 6. R-графія органів грудної порожнини.
<b>2. Догоспітальний етап</b>	Визначення подальшої тактики лікування після повного обстеження пацієнта.	<i>Обов'язкові</i> Повне догоспітальне обстеження пацієнта, якщо його не було виконано при діагностиці.
<b>3. Госпіталізація</b>	Стационарне лікування відповідно до симптоматики.	Госпіталізація показана при збільшенні ознак хронічної затримки сечі, ектазії сечовивідних шляхів, уретрогідронефрозу, хронічної ниркової недостатності – з метою накладання цистостоми, нефростоми; при запущених формах з метою виконання двобічної орхіектомії.
<b>4. Лікування</b>	Запобігання виникненню ускладнень, пов'язаних із порушенням функції сечовивідних шляхів.	<i>Обов'язкові</i> Накладання цистостоми або уретральний катетер – при повній чи хронічній затримці сечі.

Продовження таблиці

Положення протоколу	Обґрунтування	Необхідні дії
<b>5. Виписка з рекомендаціями на післягоспітальний період</b>	Проведення подальшої антиандрогенної терапії та симптоматичного лікування.	<b>Критерії виписки</b> 1. Завершення об'єму запланованого лікування. 2. Відсутність ускладнень тяжкого ступеня. 3. Надання рекомендацій стосовно подальшої тактики лікування. 4. Оформлення виписки з медичної карти стаціонарного хворого на злоякісне новоутворення (ф. № 027-1/об – наказ МОЗ України від 10.10.2007 р. № 629).
<b>6. Амбулаторне лікування</b>	Проведення антиандрогенної терапії та лікування бісфосфонатами в амбулаторних умовах продовжується згідно з призначенням лікаря спеціалізованого закладу. Психологічна реабілітація.	<b>Обов'язкові</b> 1. Контроль виконання призначень лікаря спеціалізованого закладу. 2. Контроль рівня ПСА в сироватці крові в поєднанні з ПРД. 3. Контроль УЗД нирок, простати, сечового міхура з визначенням залишкової сечі.
<b>7. Реабілітація</b>	Психологічна реабілітація. Санаторно-курортне лікування з урахуванням рекомендацій щодо фізичної активності, харчування, заборони фізіотерапевтичних процедур.	Санаторно-курортне лікування мінеральними водами при стабільному стані пацієнта після завершення лікування в місцевих санаторіях загального профілю.
<b>8. Диспансерне спостереження</b> У зв'язку з небезпекою виникнення рецидиву та/або метастазів пацієнти з РПЗ підлягають диспансерному спостереженню з плановими оглядами в закладі спеціалізованої допомоги, у якому отримували лікування, або за місцем реєстрації.	Об'єм, періодичність оглядів та тривалість диспансерного спостереження залежать від виду проведеного лікування та приналежності пацієнта до груп ризику: <ul style="list-style-type: none"><li>• низький ризик (T1-cT2a, за шкалою Глісона 2-6 балів, ПСА &lt; 10 нг/мл);</li><li>• проміжний ризик (cT2b, за шкалою Глісона 7 балів, ПСА 10,1-20 нг/мл);</li><li>• високий ризик (cT2c або за шкалою Глісона 8-10 балів, або ПСА &gt; 20 нг/мл).</li></ul> Обстеження відповідно до плану диспансеризації сприяє ранньому виявленню рецидиву захворювання та/або метастазів.	<b>Обов'язкові</b> Забезпечити ведення Реєстраційної карти хворого на злоякісне новоутворення (ф. № 030-6/о) та відображення в ній заходів з диспансеризації згідно з вимогами п. 4.6 цього протоколу ( <b>додаток 5</b> ).

### 3.3. Для ЗОЗ, що надають вторинну (спеціалізовану) не онкологічну, не урологічну медичну допомогу

Положення протоколу	Обґрунтування	Необхідні дії
<b>1. Діагностика</b>	Наявність у пацієнта: скарг на біль внизу живота чи в промежині, проблем із сечовипусканням, гематурією, гемоспермією, а також болю в кістках, збільшених лімфатичних вузлів – може вказувати на розвиток РПЗ.	<b>Обов'язкові</b> Усі пацієнти зі скаргами на біль, дизурію, гематурією повинні бути направлені до спеціаліста-уролога.
<b>2. Лікування</b>	Спеціалізована допомога онкологічним хворим здійснюється виключно в спеціалізованому онкологічному чи урологічному закладі.	Подальше лікування у спеціалізованому закладі після повного одужання від основного захворювання.

### 3.4. Для ЗОЗ, що надають третину (високоспеціалізовану) онкологічну медичну допомогу

Положення протоколу	Обґрунтування	Необхідні дії
<b>1. Діагностика</b>	Направлення на підтвердження діагнозу та встановлення стадії захворювання	<p><b>Обов'язкові</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>Фізикальне обстеження.</li> <li>ПРД простати.</li> <li>Електрокардіографія (ЕКГ).</li> <li>Комп'ютерна томографія (КТ) органів грудної, черевної порожнини, заочеревинного простору та малого таза з в/в контрастуванням.</li> <li>Трансректальне УЗД з біопсією передміхурової залози (мінімум з 6 ділянок) та морфологічним дослідженням (якщо не виконано на вторинному рівні).</li> </ol> <p><b>За показаннями:</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>Фіброгастроудоденоскопія, фіброколоноскопія.</li> <li>Остеосцинтиграфія при ПСА &gt; 20 нг/мл або при скаргах на біль в кістках.</li> <li>Магнітно-резонансна томографія (МРТ) малого таза, кісток – при підозрі на їх ураження метастатичним процесом.</li> </ol>
<b>2. Догоспітальний етап</b>	Визначення подальшої тактики лікування після повного обстеження пацієнта вирішується консиліумом у складі онколога, хіміотерапевта та променевого терапевта.	<p><b>Обов'язкові</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>Підтвердження обґрунтованості госпіталізації.</li> <li>Повне догоспітальне обстеження пацієнта (якщо не було виконане при діагностиці).</li> <li>Отримати інформаційну добровільну згоду на обстеження та лікування (<b>додаток 6</b>).</li> </ol>
<b>3. Госпіталізація (за показаннями)</b>	Доведено, що в лікуванні РПЗ ефективними є усі методи: хірургічний, променевий та медикаментозний. Однак об'єм лікування залежить від віку хворого, стадії захворювання та супутньої патології.	<p><b>У відділення хірургічного профілю:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>з метою проведення радикальної простатектомії (РПЕ) чи паліативних операцій в залежності від змін в сечовивідних шляхах (трансуретральна резекція простати [ТУРП], цистостомія, пункційна нефротомія тощо).</li> </ul> <p><b>У відділення променової терапії з метою проведення:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>дистанційної променової терапії (ДПТ);</li> <li>брахітерапії;</li> <li>радіонуклідної терапії.</li> </ul>
<b>4. Лікування (в т.ч. і амбулаторне)</b>	Обережне очікування та активне спостереження показані у пацієнтів з низьким ризиком прогресування пухлини: cT1-2a, ПСА ≤ 10мг/мл, за шкалою Глісона ≤ 6 балів (як мінімум при 10-точковій біопсії), ≤ 2 позитивних стовпчиків, ≤ 50% об'єму стовпчика займає пухлина. Проведення лікування з паліативною метою для запобігання виникненню ускладнень, пов'язаних із порушенням функції сечовивідних шляхів. Проведення антиандрогенної терапії та лікування бісфосфонатами в амбулаторних умовах. Психологічна реабілітація.	<p><b>Методи лікування:</b></p> <p><b>a) хірургічні:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>радикальна позадулонна простатектомія;</li> <li>паліативні операції в залежності від змін в сечовивідних шляхах (ТУРП, цистостомія, пункційна нефротомія тощо).</li> </ul> <p><b>б) променева терапія;</b></p> <p><b>в) консервативне лікування.</b></p>

Продовження таблиці

Положення протоколу	Обґрунтування	Необхідні дії
<b>5. Виписка з рекомендаціями на післягоспітальний період</b>	Спостереження онколога/уролога, сімейного лікаря за місцем проживання. Уникати надмірного фізичного навантаження. Проведення подальшого спеціального чи симптоматичного лікування за місцем проживання.	<b>Критерії виписки:</b> 1. Завершення об'єму запланованого лікування. 2. Відсутність ускладнень тяжкого ступеня. 3. Надання рекомендацій стосовно подальшої тактики лікування та Пам'ятки пацієнта ( <b>додаток 2</b> ). 4. Оформлення виписки з Медичної карти стаціонарного хворого на злоякісне новоутворення (ф. № 027-1/об – наказ МОЗ України від 10.10.2007 р. № 629).
<b>6. Реабілітація</b> По закінченні лікування в стаціонарі пацієнту надається виписка з медичної карти стаціонарного хворого встановленої форми, яка містить інформацію про отримане лікування, особливості перебігу захворювання, рекомендації щодо подальшого лікування, спостереження та реабілітації.	Санаторно-курортне лікування при стабільному стані пацієнта після завершення терапії в місцевих санаторіях загального профілю з урахуванням рекомендацій щодо режиму фізичної активності, харчування; заборона фізіотерапевтичних процедур.	Психологічна реабілітація. Оцінка ускладнень терапії, що потребують лікування в стаціонарі. За необхідності – санаторно-курортне лікування мінеральними водами при стабільному стані пацієнта після завершення терапії в місцевих санаторіях загального профілю.
<b>7. Диспансерне спостереження</b> У зв'язку з небезпекою виникнення рецидиву та/або метастазів пацієнти з РПЗ підлягають диспансерному спостереженню з плановими оглядами в закладі спеціалізованої допомоги, у якому отримували лікування, або за місцем реєстрації.	Об'єм, періодичність оглядів та тривалість диспансерного спостереження залежать від виду проведеного лікування та приналежності пацієнта до груп ризику: <ul style="list-style-type: none"> <li>• низький ризик (T1-cT2a, за шкалою Глісона 2-6 балів, ПСА &lt; 10 нг/мл);</li> <li>• проміжний ризик (cT2b, за шкалою Глісона 7 балів, ПСА 10,1-20 нг/мл);</li> <li>• високий ризик (cT2c або за шкалою Глісона 8-10 балів, або ПСА &gt; 20 нг/мл).</li> </ul> Обстеження відповідно до плану диспансеризації сприяє ранньому виявленню рецидиву захворювання та/або метастазів.	<i>Обов'язкові</i> Забезпечити ведення реєстраційної карти (ф. № 030-6/о) та відображення в ній заходів з диспансеризації згідно з вимогами п. 4.6 цього протоколу (див. також <b>додаток 5</b> ).

Зразок клінічного маршруту пацієнта з РПЗ в ЗОЗ, що надає третинну (високоспеціалізовану) медичну допомогу, див. у **додатку 7**.

### 3.5. Для ЗОЗ, що надають екстрену медичну допомогу

Положення протоколу	Обґрунтування	Необхідні дії
<b>1. Діагностика</b>	Направлення на встановлення причини погіршення стану.	<i>Обов'язкові</i> Збір скарг та анамнестичних даних.
<b>2. Лікування</b>	Проведення невідкладної медичної допомоги.	<i>Обов'язкові</i> 1. Госпіталізація в урологічний стаціонар. 2. При гострій затримці сечі – накладання постійного катетера чи цистостоми. 3. Після ліквідації гострої затримки сечі та встановлення її причини – лікування згідно з вимогами відповідних медико-технологічних документів.

Положення протоколу	Обґрунтування	Необхідні дії
<b>3. Виписка з рекомендаціями на післягоспітальний період</b>	Подальше лікування в спеціалізованому закладі.	<b>Критерії виписки:</b> 1. Завершення об'єму запланованого лікування. 2. Відсутність ускладнень тяжкого ступеня. 3. Надання рекомендацій стосовно подальшої тактики лікування. 4. Оформлення виписки з медичної карти (ф. № 027-1/об – наказ МОЗ України від 10.10.2007 р. № 629).

#### IV. Опис етапів медичної допомоги

##### 4.1. Симптоми, що можуть свідчити про злоякісне ураження передміхурової залози

РПЗ відрізняється тривалим латентним та безсимптомним перебігом (у 30-40% чоловіків виявлені при автопсії). Симптоматика не є патогномонічною для цієї локалізації. Клінічний перебіг захворювання подібний до доброкісної гіперплазії передміхурової залози та проявляється симптомами нижніх сечових шляхів (біль внизу живота чи в промежині, проблеми із сечовипусканням). Пізніми симптомами є біль у кістках скелета, асиметричний набряк нижніх кінцівок, симптоми хронічної ниркової недостатності, гематурія.

##### 4.2. Обов'язковий перелік обстежень для направлення пацієнта до спеціалізованого онкологічного закладу/обласної лікарні

###### 4.2.1. Обов'язковий перелік обстежень, що проводяться у плановому порядку:

- аналіз рівня ПСА (загальний, вільний, ко-ефіцієнт);
- лабораторне дослідження крові (загальний аналіз крові з лейкоцитарною формулою, біохімічний аналіз крові [сечовина, креатинін, білок, білірубін, глукоза, електроліти], коагулограма, RW) і сечі (загальний аналіз);
- ЕКГ;
- КТ органів грудної, черевної порожнини, заочеревинного простору та малого таза з внутрішньовенним контрастуванням або МРТ малого таза.

###### 4.2.2. Перелік обстежень, які виконуються за показаннями:

- Фіброгастроуденоскопія, фіброколоноскопія – при скаргах з боку шлунково-кишкового тракту;
- Остеосцинтиграфія – при ПСА > 20 нг/мл або скаргах на біль в кістках.

##### 4.3. Вимоги щодо діагнозу та стадіювання РПЗ (див. додаток 1)

- Зміни при ПРД та підвищений рівень ПСА можуть вказувати на рак простати. Пограничний нормальний рівень ПСА досі не визначений, проте його значення > 2-3 нг/мл часто виявляється у молодих людей.
- Діагноз «рак простати» встановлюється шляхом гістопатологічного (чи цитологічного) підтвердження.

- Біопсія з наступним стадіюванням пухлини показана, якщо вона може вплинути на визначення тактики лікування.
- Трансректальна біопсія простати під контролем УЗД рекомендована у більшості випадків передбачуваного раку простати. Рекомендовано забір матеріалу з 12 ділянок, однак кількість точок біопсії прямо пропорційно залежить від розміру простати.
- Біопсія переходної зони не рекомендується при первинній біопсії у зв'язку з низьким рівнем виявлення пухлин у цій ділянці.
- Повторна біопсія виправдана у тих випадках, коли є стійкі показання щодо раку простати (zmіни при ПРД, підвищений рівень ПСА або підозрюється злоякісна пухлина за даними гістологічного дослідження після первинної біопсії).
- Ін'єкція місцевого анестетика трансректально в перипростатичну клітковину (або внутрішньовенний наркоз) може бути запропонована пацієнтам як ефективне знеболення перед біопсією простати.
- Місцеве поширення (T-стадія) раку простати має ґрунтуються на даних МРТ. Додаткова інформація надається про кількість позитивних стовпчиків при біопсії, ступінь диференціювання пухлини та рівень ПСА. Для визначення місцевого поширення трансректальне УЗД не повинно використовуватися через низьку чутливість та тенденції до заниження стадії.
- Стан лімфатичних вузлів (N-стадія) оцінюється лише тоді, коли планується радикальне лікування. У пацієнтів із T2-стадією чи нижче, ПСА ≤ 20 нг/мл, сумою балів за шкалою Глісона < 6 вірогідність лімфогенного метастазування становить < 10%.
- При клінічно локалізованому раку простати місцеве стадіювання здійснюється на основі тазової лімфодисекції. Це єдиний метод виявлення метастазування, оскільки доопераційна візуалізація метастазів діаметром < 5 мм є низькою.
- Скелетні метастази (M-стадія) найкраще візуалізуються при скануванні кісток скелета з подальшим підтвердженням діагнозу на МРТ або КТ. При розбіжності

висновків ізотопного сканування та даних МРТ чи КТ діагноз трактується на користь МРТ, КТ. Сканування не показане у пацієнтів із рівнем ПСА < 20 нг/мл при високо- чи помірно диференційованій пухлині. У складних випадках бажане проведення <sup>11</sup>C-холін-, <sup>18</sup>F-фторид-позитронно-емісійної томографії/КТ або МРТ усього тіла.

#### 4.3.1. Показання до біопсії передміхурової за-лози

*Виконання первинної біопсії при:*

- змінах при ПРД або підвищенному рівні ПСА (не існує пограничного рівня ПСА);
- у молодих людей (до 50 років) ПСА > 2-3 нг/мл;
- ПСА ≤ 2,5 нг/мл та швидкості приросту ПСА ≥ 0,35 нг/мл/рік;
- первинне підвищення ПСА не є показанням до негайної біопсії, необхідне повторне підтвердження аналізу протягом декількох тижнів в стандартних умовах.

*Повторна біопсія:*

- зростаючий та/або постійно підвищений рівень ПСА;
- підозріла ділянка при ПРД;
- наявність при первинній біопсії атипової мальцинарної проліферації (ASAP);
- > 2 стовпчиків простатичної інтраепітеліальної неоплазії (PIN) високого ступеня в попередньому біоптаті.

#### 4.4. Лікування

##### 4.4.1. Тактика активного спостереження

- Обережне очікування є стандартом медичної допомоги при стадії T1a, за шкалою Глісона ≤ 6 чи 7 балів та очікуваній тривалості життя > 10 років.
- Вибір активного спостереження повинен ґрунтуватись на результатах підтверджувальної біопсії і показаний у пацієнтів з низьким ризиком прогресування пухлини: стадія T1-2a, ПСА ≤ 10 мг/мл; за даними біопсії – за Глісоном ≤ 6 балів (як мінімум при 10-точковій біопсії); ≤ 2 позитивних стовпчиків; ≤ 50% об'єму стовпчика займає пухлина).
- Спостереження базується на ПРД, визначені рівня ПСА та повторній біопсії. Оптимальний час спостереження – щороку або один раз на 2 роки.
- Приводом для виключення пацієнта із активного спостереження є прогресія захворювання, що підтверджена повторною біопсією.

*При локалізованому раку простати (Nx-N0, M0)*

- Особи з T1b-T2b стадією з високодиференційованою пухлиною та очікуваною тривалістю життя 10-15 років, які добре інформовані.
- Усі хворі, які готові прийняти побічні прояви активного спостереження.

- Добре поінформовані, асимптомні пацієнти з високим рівнем ПСА, у яких проведення лікування є мало маломіврним.

*При місцево-поширеному раку простати (T3-T4)*

- Асимптомні пацієнти з високо- чи помірно диференційованою пухлиною та очікуваною короткою тривалістю життя.
- ПСА < 50 нг/мл та час подвоєння ПСА > 12 міс.

*При метастатичному раку простати (M1)*

У пацієнтів без будь-яких симптомів з можливістю ретельного спостереження.

##### 4.4.2. Радикальна позадулонна простатектомія

Показанням до її проведення є:

- пацієнти з локалізованим раком простати низького і проміжного ризику (стадія T1a-T2b, сума балів за Глісоном 2-7, ПСА ≤ 20 нг/мл) та очікуваною тривалістю життя > 10 років;
- можливими показаннями є пацієнти з клінічною стадією T1a й очікуваною тривалістю життя > 15 років або сумою балів за Глісоном 7;
- особам з локалізованою формою РПЗ (T3-T4) радикальна позадулонна простатектомія показана лише у разі відмови від променевої та/або гормональної терапії (ГТ);
- ретельно відібрани пацієнти з локалізованою формою РПЗ високого ризику (cT3b-T4 N0 або будь-яка Т N1) в контексті мультимодального лікування.

##### Особливості ведення пацієнтів:

- короткий (3 міс) чи тривалий (9 міс) курс неоад'ювантної терапії аналогами гонадотропін-рілізинг гормона не рекомендується при лікуванні РПЗ в T1-T2 стадії;
- нервозберігаючу операцію можливо проводити пацієнтам з нормальною статевою функцією до хірургічного втручання з низьким ризиком екстракапсулярної інвазії (T1c, сума балів за Глісоном < 7 і ПСА < 10 нг/мл або на основі таблиць/номограм Партина);
- одностороння нервозберігаюча операція є можливим варіантом лікування РПЗ в T2a-T3a стадії.

##### 4.4.3. Променева терапія

У пацієнтів з локалізованим РПЗ в стадії T1-T2N0M0, які відмовилися від хірургічного лікування, для розмітки полів опромінення перед проведенням ДПТ необхідне виконання 3D КТ або МРТ, оскільки у хворих з низьким, проміжним і високим ризиком існує висока ймовірність поліпшення віддалених результатів при ескалації дози опромінення. В осіб з високим ризиком показана короткочасна ГТ перед та під час проведення ДПТ.

У хворих на місцево-поширений РПЗ (T3-4N0M0), які погодились на проведення

променевої терапії, рекомендовано її поєднувати із довготривалою антиандрогенною депривацією.

Трансреринеальна інтерстиціальна брахітерапія з імплантациєю радіоактивних зерен є варіантом лікування у хворих на РПЗ cT1-T2a стадії, диференціюванням пухлини за шкалою Глісона < 7 (або 3 + 4) балів, рівнем ПСА ≤ 10 нг/мл, об'ємом передміхурової залози ≤ 50 см<sup>3</sup>, відсутністю ТУРП в анамнезі та задовільним статусом за індексом простатспецифічних симптомів (I-ПСС).

У пацієнтів з гістологічно верифікованою стадією (T3N0M0) після РПЕ з позитивним краєм операційного матеріалу показана негайна променева терапія.

У пацієнтів з гістологічно верифікованою стадією T2-3N0M0 рятівна променева терапія показана при стійкому підвищенні ПСА чи біохімічному рецидиві, але до того, як рівень ПСА становитиме < 0,5 нг/мл.

У хворих на місцево-поширений РПЗ T3-4N0M0 стадії призначається супутня ад'ювантна ГТ загальною тривалістю 3 роки при проведенні ДПТ у пацієнтів із загальним статусом за шкалою ВООЗ 0-1.

Хворим на РПЗ T2c-T3N0-X стадії, диференціюванням пухлини за шкалою Глісона 2-6 балів призначається короткочасна ГТ до і під час проведення ДПТ.

У хворих на РПЗ високого ризику (c-pN1M0) з відсутністю серйозної супутньої патології

Таблиця 1. Первинне лікування РПЗ

Стадія	Лікування	Характеристика
T1a	Обережне очікування	Стандарт лікування при adenокарциномі, сумі балів за Глісоном ≤ 6 чи 7 та очікуваній тривалості життя > 10 років
	Активне спостереження	Хворим з тривалістю життя > 10 років рекомендовано рестадіювання з трансректальним УЗД та біопсією передміхурової залози
	РПЕ	Молодим пацієнтам з очікуваною довгою тривалістю життя, особливо при adenокарциномі, сумі балів за Глісоном ≥ 7
	Променева терапія	Молодим пацієнтам з очікуваною довгою тривалістю життя, особливо при низькодиференційованій пухлині. Вищий ризик ускладнень після ТУРП, особливо після інтерстиціальної радіотерапії
	ГТ	Не рекомендується
	Комбіноване лікування	Не рекомендується
T1b-T2b	Активне спостереження	Пацієнтам із cT1c-cT2a стадією, ПСА < 10 нг/мл, сумою балів за Глісоном ≤ 6, 2 позитивними стовпчиками при біопсії, ≤ 50% стовпчика займає пухлина
	РПЕ	Пацієнтам із pT1a стадією
		Стандарт лікування пацієнтів з очікуваною тривалістю життя > 10 років, які погоджуються на пов'язані з лікуванням ускладнення
		Пацієнтам з очікуваною тривалістю життя > 10 років, які погоджуються на пов'язані з лікуванням ускладнення
	Променева терапія	Пацієнтам із протипоказаннями до хірургічного втручання
		Пацієнтам із низькодиференційованою пухлиною, очікуваною тривалістю життя 5-10 років рекомендована комбінована терапія (див. нижче)
		Низькі дози брахітерапії у пацієнтів низького ризику РПЗ, при об'ємі простати ≤ 50 мл та I-ПСС ≤ 12
	ГТ	Паліативна терапія для хворих з вираженою симптоматикою, яким не можна провести радикальне лікування
		Застосування антиандрогенів асоційовано з гіршими результатами лікування, у порівнянні з активним спостереженням їх призначення не рекомендується.
	Комбіноване лікування	Хворим високого ризику неоад'ювантна ГТ та супутня ГТ + променева терапія підвищують показники загальної виживаності

## Продовження таблиці 1

Стадія	Лікування	Характеристика
T3-T4	Активне спостереження	Хворим з високо- та помірно диференційованою пухлиною T3 стадії з відсутністю симптоматики та очікуваною тривалістю життя < 10 років, які не підлягають локальній терапії
	РПЕ	Відібраним хворим T3а стадії, з ПСА < 20 нг/мл, сумою балів за Глісоном ≤ 8 та очікуваною тривалістю життя > 10 років
	ГТ	Пацієнти повинні бути поінформовані, що РПЕ пов'язана з підвищеним ризиком позитивного хірургічного краю, поганою гістологією та метастазами у лімфовузли, з приводу чого є необхідною ад'юvantна терапія (променева чи антиандрогенна депривація)
	Променева терапія	Хворим із T3 стадією та очікуваною тривалістю життя < 5-10 років. Оптимальною є доза > 70 Гр. Комбінація з ГТ рекомендується (див. нижче)
	Комбіноване лікування	Хворим із симптомами захворювання T3-T4 стадії, високим рівнем ПСА (> 25-50 нг/мл), часом подвоєння ПСА < 1 року
		Хворі, яким не підходять інші методи лікування Гормональна монотерапія не є вибором для пацієнтів, яким показана променева терапія
N+, M0	Активне спостереження	Хворим без симптомів захворювання з ПСА < 20-50 нг/мл, часом подвоєння ПСА > 12 міс. Необхідні більш часті контрольні обстеження
	РПЕ	Ретельно відібраним хворим з очікуваною тривалістю життя > 10 років як складова мультимодального лікування
	Променева терапія	Ретельно відібраним хворим з очікуваною тривалістю життя > 10 років у комбінації з ад'юvantною андрогенною депривацією тривалістю 3 роки
	ГТ	Стандарт ад'юvantного лікування після променової терапії чи РПЕ при > 2 позитивних лімфовузлів Гормональна монотерапія використовується тільки у тих пацієнтів, яким не можна провести місцеве лікування
	Комбіноване лікування	Не є стандартним методом терапії, проводиться за бажанням хвого
M+	Активне спостереження	Не є стандартом лікування. Може призводити до більш низької виживаності та більш високого ризику ускладнень у порівнянні з негайною ГТ. Потрібні часті контрольні обстеження
	РПЕ	Не є стандартом лікування
	Променева терапія	Не є стандартом лікування: терапевтичний ефект в комбінації з андрогенною депривацією для лікування локальних симптомів, спричинених пухлиною
	ГТ	Стандарт лікування. Обов'язкова у пацієнтів із симптомами захворювання

Таблиця 2. Дозування та фракціонування променової терапії та зон опромінення

Вид лікування	Загальна доза, фракціонування та зони опромінення	Особливості застосування
Самостійна променева терапія з лікувальною метою	На передміхурову залозу СВД до 70-80 Гр (в залежності від ступеня ризику пухлини) у два етапи – 40 + 30 Гр) при РВД 2,0-2,2 Гр та на регіонарні тазові лімфовузли СВД – 40-44 Гр	T1a-c, T2a-c, T3a-bN0M0
Променева терапія з паліативною метою	СВД до 60 Гр при РВД 2,0-2,2 Гр	pT2-4N0-1M0 Комбіноване лікування – призначення ГТ
Променева терапія при локальних рецидивах	СВД до 60 Гр на ложе видаленої простати при РВД 2,0-2,2 Гр у два етапи	T3-4

СВД – сумарна вогнищева доза; РВД – разова вогнищева доза.

застосовується комбінація ДПТ на малий таз з негайною і тривалою ад'ювантною ГТ.

#### **Протипоказання до променевої терапії:**

- гостра запальна патологія верхніх та нижніх сечовивідних шляхів;
- ниркова недостатність;
- конкременти сечового міхура;
- хронічна затримка сечі;
- хронічний проктит.

#### **4.4.4. Паліативна радіонуклідна терапія**

Призначається як знеболююча терапія (найкращий ефект при застосуванні самарію) з метою профілактики виникнення патологічних переломів та подальшого кісткового метастазування; проводиться у відділенні ядерної медицини.

**Таблиця 3. Особливості застосування радіонуклідної терапії**

Вид радіофарм-препарatu	Лікувальна (індикаторна) доза	Особливості застосування
Стронцій <sup>89</sup> Sr (метастрон)	150 МБк	Вводиться в/в. Після введення проводиться дозиметрія пацієнта, повторна – через 10 днів
Фосфор <sup>32</sup> P	350-400 МБк	Препарат вводиться в умовах спеціалізованого стаціонару. Приймається <i>per os</i> у два прийоми у 1-й та 2-й день лікування
Самарій <sup>153</sup> Sm	150 МБк	Лікування проводиться після обов'язкової остеосцинтиграфії з <sup>99m</sup> Tc-технефором. Препарат вводиться в амбулаторних умовах з обов'язковою дозиметрією

Повторні курси лікування через 4-6 міс.

#### **Протипоказання до радіонуклідної терапії:**

- серцево-судинна та печінково-ниркова недостатність у стадії декомпенсації;
- стійка лейкопенія, тромбоцитопенія, анемія.

#### **4.4.5. Гормональна (ендокринна) терапія**

Гормональна (ендокринна) терапія здійснюється шляхом хірургічної (орхіектомії) та/або медикаментозної (застосування гормональних препаратів) кастрації. Показана в усіх випадках

РПЗ, у т.ч. після РПЕ, як паліативна – терапія першої лінії при місцево розповсюдженному, розповсюдженному, метастатичному, рецидивному або прогресуючому РПЗ.

#### **Показання до застосування:**

- поєднання з променевою терапією у пацієнтів з місцево поширеним РПЗ проміжного ризику тривалістю 4-6 міс;
- поєднання з променевою терапією у пацієнтів з місцево-поширеним РПЗ високого ризику тривалістю 24-36 міс;
- в ад'ювантному режимі у пацієнтів з множинними метастазами в регіональні лімfovузли після радикального лікування або у пацієнтів з високим ризиком виникнення віддалених метастазів (за шкалою Глісона  $\geq 8$  балів, час подвоєння ПСА  $< 12$  міс);
- в ад'ювантному режимі при біохімічному рецидиві у пацієнтів з високим ризиком виникнення віддалених метастазів (за Глісоном  $\geq 8$  балів, час подвоєння ПСА  $< 12$  міс);
- метастатичний РПЗ (рекомендовано застосування антиандрогенів в усіх пацієнтів за 2-7 днів до призначення агоністів лютеїнізуючого гормона-рілізинг-гормона (ЛГ-РГ).

#### **Хіургічна кастрація**

Двобічна орхіектомія є еталоном андрогенової депривації, призводить до швидкого, глибокого, тривалого і незворотного пригнічення продукування тестостерону. При хіургічній кастрації зазвичай досягається рівень тестостерону, значно нижчий від прийнятого за мінімум, – 20 нг/дл.

Білатеральна орхіектомія, тотальна або підкапсульна (тобто зі збереженням білкової оболонки і придатка яєчка), є легкодійсним методом ГТ. Обидва види орхіектомії можуть бути виконані під місцевою анестезією і пов'язані з мінімальним ризиком ускладнень. Це найбільш простий і швидкий ( $< 12$  год) спосіб досягти кастраційного рівня тестостерону.

#### **Медикаментозна кастрація**

##### **Агоністи ЛГ-РГ**

Необхідно зазначити, що при застосуванні агоністів ЛГ-РГ можливий розвиток синдрому «спалаху» (посилення росту пухлини відмічають близько 40% пацієнтів), тому завчасно чи одночасно обов'язково слід призначати блокатори андрогенних рецепторів – антиандрогени.

При позитивних результатах лікування аналогами ЛГ-РГ протягом 3 міс орхіектомія є виправданою, при негативних – від хіургічної кастрації слід відмовитись.

##### **Антиагоністи ЛГ-РГ**

##### **Антиандрогени:**

- стероїдні (ципротерон ацетат та медроксипрогестерон ацетат);
- нестероїдні, або чисті (флутамід і бікалутамід).

#### 4.4.6. Хіміотерапія гормонорезистентного РПЗ (ГРРПЗ)

Визначення гормонорезистентності:

- ефективна кастрація (рівень тестостерону в сироватці крові  $< 0,5$  нг/мл або 1,7 нмоль/л), що досягнута орхіектомією чи/або прийомом агоністів чи антагоністів ЛГ-РГ, з антиандрогенними препаратами або без них;
- три послідовних підвищення рівня ПСА від найменшого (але  $> 2$  нг/мл), що раніше було відмічено. При цьому інтервал часу між кожним дослідженням рівня ПСА повинен бути не менше 1 тиж;
- терапію антиандрогенами при підозрі на наявність гормонорезистентності перед дослідженням рівня ПСА необхідно припинити за 4 тиж для прийому флутаміду та за 6 тиж – бікалутаміду у разі діагностовання прогресування ПСА;
- ПСА прогресування на фоні стандартної ГТ;
- поява нових вогнищ, у т.ч при остеосцинтиграфії (щонайменше 2 нових вогнища у порівнянні з попереднім обстеженням);
- збільшення вогнищ, що підлягають кількісному вимірюванню (RECIST).

#### Схеми хіміотерапії при метастатичному ГРРПЗ

**Схема 1:** мітоксанtron 1 раз на 21-й день 12 мг/м<sup>2</sup>, преднізон 5 мг два рази на день.

**Схема 2:** доцетаксел 1 раз на 21-й день 75 мг/м<sup>2</sup>, преднізолон 5 мг два рази на день.

Рекомендації щодо цитотоксичної терапії та неспецифічного лікування ГРРПЗ див. у додатку 3.

#### 4.5. Диспансерне спостереження

##### 4.5.1. Диспансерне спостереження після первинного радикального лікування

Пацієнтів необхідно обстежувати більш реально протягом перших років після лікування, коли ризик захворювання є найвищим: вимірювати рівень ПСА, вести медичну документацію, проводити обстеження прямої кишки в такі інтервали: 3; 6 і 12 міс після операції, потім кожні 6 міс протягом 3 років і потім щорічно.

Мета перших клінічних візитів – визначити наявність ускладнень, пов’язаних із хворобою, залежно від характеристики пухлини та стану хворого. Особи з низькою диференціацією пухлини та місцево розповсюдженім процесом або позитивним хірургічним краєм потребують більш реального обстеження, ніж пацієнти з високодиференційованою пухлиною і без виходу пухлини за межі капсули передміхурової залози.

У хворих з відсутністю симптомів захворювання ведення історії хвороби, визначення рівня ПСА в сироватці крові, ПРД рекомендуються як рутинні дослідження після лікування. Такі дослідження слід виконувати через 3; 6; 12 міс після лікування, потім кожні 6 міс, до досягнення 3 років. Після цього дослідження проводяться 1 раз на рік.

Після РПЕ рівень ПСА в сироватці крові  $> 0,2$  нг/мл може свідчити про залишкову тканину передміхурової залози або рецидив захворювання.

Після променевої терапії зростаючий рівень ПСА  $> 2$  нг/мл в порівнянні з мінімальним значенням – найбільш вірна ознака триваючого захворювання або рецидиву.

Пальпованій лімфатичний вузол і підвищений рівень ПСА в сироватці крові можуть свідчити про місцевий рецидив.

Підтвердження місцевого рецидиву за допомогою трансректального УЗД і біопсії рекомендується, якщо це може змінити план лікування. У більшості випадків немає необхідності у виконанні трансректального УЗД і біопсії перед призначенням другої лінії терапії.

Метастази можуть бути досліджені за допомогою КТ/МРТ малого таза або сцинтиграфії кісток скелета. У хворих з відсутністю симптоматики ці дослідження можна не виконувати, якщо рівень ПСА в сироватці крові  $< 30$  нг/мл, проте ці дані є неоднозначними.

Рутинне дослідження кісток скелета не рекомендується в осіб без симптомів захворювання. Якщо пацієнта турбує біль у кістках, сцинтиграфія повинна бути виконана незалежно від рівня ПСА.

#### 4.5.2. Диспансерне спостереження після ГТ

У значного числа хворих в процесі ГТ при первинній діагностиці виявляють метастатичний або місцево розповсюджений РПЗ. Крім того, біохімічна прогресія часто супроводжується швидким прогресуванням симптоматики, що впливає на підходи до динамічного спостереження у даної групи хворих.

Після початку ГТ рекомендується проводити контрольне обстеження через кожні 3-6 міс. Пацієнта слід поінформувати про доцільність позачергового звернення до лікаря при виникненні тривожних симптомів.

У хворих без метастазів при хорошій відповіді на лікування, тобто при поліпшенні клінічної картини, доброму психологічному настрої, правильному дотриманні режиму та схеми лікування, сироватковому рівні ПСА  $< 4$  нг/мл, необхідно проводити контрольне обстеження 1 раз на 6 міс.

В осіб із метастазами при хорошій відповіді на лікування, тобто при зниженні інтенсивності симптомів захворювання, доброму психологічному настрої, правильному дотриманні режиму та схеми лікування, рівні ПСА  $< 4$  нг/мл в сироватці, контрольні візити можна здійснювати кожні 3-6 міс. Хворих варто попередити про клінічні симптоми, наприклад про можливість компресії спинного мозку, оскільки в такому разі потрібна термінова консультація лікаря.

Пацієнтам з ГРРПЗ, у яких захворювання прогресує і які не відповідають на лікування згідно

з наведеними критеріями, необхідна індивідуалізована схема медичної допомоги.

Рекомендації щодо спостереження за пацієнтами після гормонального лікування див. у **додатку 4.**

#### **4.6. Медична допомога при ускладненнях РПЗ та побічних ефектах спеціального лікування**

##### **4.6.1. Ускладнення після лікування**

Особам з уретральними дисфункціями після РПЕ проводять симптоматичне лікування згідно з відповідними медико-технологічними документами.

Пацієнтам після радикальної променевої терапії необхідно забезпечити ректороманоскопічне обстеження не рідше за 1 раз на 5 років або при появі скарг.

Для хворих, які отримували або отримують ГТ, розглянути можливість променевої терапії як профілактичної для запобігання гінекомастії; «гарячі» приливи необхідно усувати за допомогою синтетичних прогестеронів; вживати заходів з профілактики розвитку остеопорозу, оскільки виключення продукції андрогенів є фактором ризику цього патологічного стану.

##### **4.6.2. Ускладнення внаслідок перебігу захворювання**

###### *При ураженнях у тазовій ділянці*

Пацієнтам з обструктивною уропатією, вторинною щодо ГРРПЗ, необхідно забезпечити втручання, спрямовані на декомпресію.

При тяжкому стані хворого вибір втручання здійснюється з урахуванням співвідношення ризик/користь, у разі наявності протипоказань – симптоматична допомога.

###### *При метастазах в кістках*

Бісфосфонати застосовують виключно за наявності неконтрольованого болю, варто дослідити доцільність використання радіоізотопної терапії.

У разі ГРРПЗ з обширними метастазами в кістках необхідно розглянути проведення МРТ хребта та відповідної симптоматичної терапії.

###### *Статеві дисфункції*

Пацієнти та їх партнери повинні мати доступ до спеціаліста з еректильних дисфункцій.

## **V. Ресурсне забезпечення виконання протоколу**

На момент затвердження цього УКПМД засоби матеріально-технічного забезпечення дозволені до застосування в Україні. При розробці та застосуванні локальних клінічних протоколів медичної допомоги (ЛКПМД), клінічних маршрутів пацієнтів (КМП) перевірити реєстрацію в Україні засобів матеріально-технічного забезпечення, які включаються до ЛКПМД (КМП).

#### **5.1. Вимоги до установ, які надають первинну медичну допомогу**

##### **5.1.1. Кадрові ресурси**

Лікарі загальної практики – сімейні лікарі, дільничні терапевти, які надають первинну

медичну допомогу, повинні періодично підвищувати кваліфікацію з питань діагностики та паліативної допомоги при злюкісних новоутвореннях на короткосрочних курсах в регіональному онкологічному закладі. У сільській місцевості допомога може надаватись фельдшерами, медичними сестрами загальної практики.

##### **5.1.2. Матеріально-технічне забезпечення**

Оснащення – відповідно до таблиця оснащення.

#### **5.2. Вимоги до установ, які надають вторинну (спеціалізовану) медичну допомогу**

##### **5.2.1. Кадрові ресурси (кваліфікаційні вимоги)**

Лікар-онколог, медичні сестри (фельдшери), які допускаються до догляду за хворими, повинні пройти спеціальну підготовку за фахом «Медсестринство в онкології». Для повного обстеження пацієнтів необхідна участь лікарів: функціональної діагностики, ультразвукової діагностики, рентгенолога, лікаря-лаборанта.

##### **5.2.2. Матеріально-технічне забезпечення**

Оснащення – відповідно до таблиця оснащення ЗОЗ, які надають вторинну (спеціалізовану) медичну допомогу онкологічним хворим:

- рентгенодіагностичне обладнання;
- ультразвуковий діагностичний апарат;
- електрокардіограф;
- лабораторне обладнання;
- загальноклінічне обладнання та ін.

#### **(5.3. Вимоги до установ, які надають третинну (високоспеціалізовану) медичну допомогу**

##### **5.3.1. Кадрові ресурси**

Лікарі: онколог, хірург-онколог, анестезіолог, лікар з променевої терапії; медичні сестри, які пройшли спеціальну підготовку за фахом «Медсестринство в онкології», операційні медичні сестри. Для повного обстеження пацієнтів необхідна участь лікарів таких спеціальностей як: лікар-лаборант, лікар функціональної діагностики, ультразвукової діагностики, рентгенолог, ендоскопіст, лікар радіолог.

##### **5.3.2. Матеріально-технічне забезпечення**

Оснащення – відповідно до таблиця оснащення ЗОЗ, які надають медичну допомогу онкологічним хворим:

- спіральний комп’ютерний або магнітно-резонансний томограф;
- ангіограф;
- апарат для ультразвукової діагностики;
- апарат для рентгенодіагностики;
- апарат для радіоізотопних досліджень;
- операційна з повним набором хірургічних інструментів;
- операційна для проведення лапароскопічних оперативних втручань.

#### **5.4. Лікарські засоби (нумерація не визначає порядку призначення)**

#### 5.4.1. Гормональні засоби

**Агоністи (аналоги) ЛГ-РГ:**

- бусерелін, гозерелін, лейпрореліну ацетат, лейпроліду ацетат, лейпрорелін, гістрелін, трипторелін.

**Антиагоніст ЛГ-РГ:**

- дегарелікс.

#### 5.4.2. Антиандрогени:

- стероїдні: ципротерону ацетат, медроксипрогестерону ацетат;
- нестероїдні, або чисті: флутамід, бікалутамід.

#### 5.4.3. Препаратори для хіміотерапії:

- мітоксантрон, доцетаксел.

#### 5.4.5. Кортикостероїди:

- преднізолон/гідрокортизон.

#### 5.4.6. Препаратори для радіонуклідної терапії:

- радіоактивний стронцій  $^{69}\text{Sr}$  (метастрон), фосфор  $^{32}\text{P}$ , самарій  $^{153}\text{Sm}$ .

### VI. Індикатори якості медичної допомоги

#### 6.1. Перелік індикаторів якості медичної допомоги

- Наявність у лікаря загальної практики – сімейного лікаря/дільничного терапевта ЛКПМД при веденні пацієнта з РПЗ.
- Наявність у закладі спеціалізованої допомоги ЛКПМД при веденні пацієнта з РПЗ;
- Відсоток пацієнтів, для яких отримано інформацію про медичний стан протягом звітного періоду.
- Кількість випадків РПЗ, виявлених протягом звітного періоду, для яких діагноз підтверджено морфологічно.
- Виживаність пацієнтів з РПЗ.

#### 6.2. Паспорти індикаторів якості медичної допомоги

##### 6.2.1. Наявність у лікаря загальної практики – сімейного лікаря/дільничного терапевта ЛКПМД при веденні пацієнта з РПЗ.

*Зв'язок індикатора із затвердженими настановами, стандартами та протоколами медичної допомоги*

Індикатор ґрунтуються на положеннях УКПМД при РПЗ.

*Зауваження щодо інтерпретації та аналізу індикатора*

Даний індикатор характеризує організаційний аспект запровадження сучасних медико-технологічних документів (ЛКПМД) на первинному рівні охорони здоров'я в регіоні. Якість медичної допомоги пацієнтам з РПЗ, відповідність надання медичної допомоги до вимог ЛКПМД, відповідність ЛКПМД до чинних УКПМД даним індикатором висвітлюватися не може, але для аналізу цих аспектів необхідне обов'язкове запровадження ЛКПМД в ЗОЗ.

Бажаний рівень значення індикатора:

- 2014 р. – 90%;
- 2015 р. та подальший період – 100%.

#### Інструкція з обчислення індикатора

- Організація (ЗОЗ), яка має обчислювати індикатор, – структурні підрозділи з питань охорони здоров'я місцевих державних адміністрацій.
- Дані надаються лікарями загальної практики – сімейними лікарями/дільничними терапевтами (амбулаторіями сімейної медицини, центрами первинної медико-санітарної допомоги), розташованими в районі обслуговування, до структурних підрозділів з питань охорони здоров'я місцевих державних адміністрацій.
- Дані надаються поштою, в т.ч. електронною.
- Метод обчислення індикатора – підрахунок шляхом ручної або автоматизованої обробки. Індикатор обчислюється структурними підрозділами з питань охорони здоров'я місцевих державних адміністрацій після надходження інформації від усіх лікарів загальної практики – сімейних лікарів/дільничних терапевтів (амбулаторій сімейної медицини, центрів первинної медико-санітарної допомоги), зареєстрованих в районі обслуговування. Значення індикатора обчислюється як відношення чисельника до знаменника та наводиться у відсотках.
- Знаменник індикатора складається із загальної кількості лікарів загальної практики – сімейних лікарів/дільничних терапевтів (амбулаторій сімейної медицини, центрів первинної медико-санітарної допомоги), зареєстрованих в районі обслуговування. Джерелом інформації є звіт структурних підрозділів з питань охорони здоров'я місцевих державних адміністрацій, який містить інформацію про кількість вищезазначених лікарів, зареєстрованих на території обслуговування.
- Чисельник індикатора становить загальну кількість лікарів загальної практики – сімейних лікарів/дільничних терапевтів (амбулаторій сімейної медицини, центрів первинної медико-санітарної допомоги), зареєстрованих на території обслуговування, для яких задокументований факт наявності ЛКПМД пацієнтам з РПЗ. Джерелом інформації є ЛКПМД, наданий лікарем загальної практики – сімейним лікарем/дільничним терапевтом (амбулаторією сімейної медицини, центром первинної медико-санітарної допомоги).
- Значення індикатора наводиться у відсотках.
- **6.2.2. Наявність у закладі спеціалізованої допомоги локального протоколу ведення пацієнтів з РПЗ (див. п. 6.2.1)**
- **6.2.3. Відсоток пацієнтів, для яких отримано інформацію про медичний стан протягом звітного періоду**

**Зв'язок індикатора із затвердженими настановами, стандартами та протоколами медичної допомоги**

Індикатор ґрунтуються на положеннях УКПМД при РПЗ.

**Зауваження щодо інтерпретації та аналізу індикатора**

При аналізі індикатора слід враховувати неприпустимість формального та необґрунтованого віднесення до чисельника індикатора тих хворих, для яких не проводилося медичного огляду лікарем загальної практики – сімейним лікарем (амбулаторією сімейної медицини, центром первинної медико-санітарної допомоги) протягом звітного періоду. У первинній медичній документації повинні бути задокументовані факти медичного огляду хворого, а також наявність або відсутність повторних загострень захворювання. Пацієнти, у яких такі записи в медичній документації відсутні, не включаються до чисельника індикатора навіть у випадку, якщо лікар загальної практики – сімейний лікар/дільничний терапевт (амбулаторія сімейної медицини, центр первинної медико-санітарної допомоги) має достовірну інформацію про те, що пацієнт живий і перебуває на території обслуговування (за відсутності даних медичного огляду).

Цільовий (бажаний) рівень значення індикатора на етапі запровадження УКПМД не визначається, щоб запобігти викривленню реальної ситуації внаслідок адміністративного тиску.

*Інструкція з обчислення індикатора*

- Організація (ЗОЗ), яка має обчислювати індикатор, – лікар загальної практики – сімейний лікар/дільничний терапевт (амбулаторія сімейної медицини, центр первинної медико-санітарної допомоги). Структурні підрозділи з питань охорони здоров'я місцевих державних адміністрацій.
- Дані надаються лікарями загальної практики – сімейними лікарями/дільничними терапевтами (амбулаторіями сімейної медицини, центрами первинної медико-санітарної допомоги), розташованими в районі обслуговування, до структурних підрозділів з питань охорони здоров'я місцевих державних адміністрацій.
- Дані надаються поштою, в т.ч. електронною.
- Метод обчислення індикатора – підрахунок шляхом ручної обробки. При наявності автоматизованої технології ЗОЗ, в якій обробляються формалізовані дані щодо медичної допомоги в обсязі, що відповідає Медичній карті амбулаторного хворого (ф. № 025/о) або Реєстраційній карті хворого на злокісне новоутворення (ф. № 030-6/о).

Індикатор обчислюється лікарем загальної практики – сімейним лікарем/дільничним терапевтом (амбулаторією сімейної медицини,

центром первинної медико-санітарної допомоги) шляхом ручного або автоматизованого аналізу інформації медичних карт амбулаторного хворого (ф. № 025/о, № 030-6/о).

Індикатор обчислюється структурними підрозділами з питань охорони здоров'я місцевих державних адміністрацій після надходження від всіх лікарів загальної практики – сімейних лікарів/дільничних терапевтів (амбулаторій сімейної медицини, центрів первинної медико-санітарної допомоги), зареєстрованих в регіоні обслуговування, інформації щодо загальної кількості пацієнтів з діагнозом «рак передміхурової залози», а також тих з них, для яких наведена інформація про медичний стан пацієнта протягом звітного періоду.

- Знаменник індикатора складається із загальної кількості пацієнтів, які перебувають під диспансерним наглядом у лікаря загальної практики – сімейного лікаря/дільничного терапевта (амбулаторії сімейної медицини, центру первинної медико-санітарної допомоги), з діагнозом «рак передміхурової залози». Джерелом інформації є медична (ф. № 025/о) та реєстраційна карти (ф. № 030-6/о).
- Чисельник індикатора становить загальну кількість пацієнтів лікаря загальної практики – сімейного лікаря/дільничного терапевта (амбулаторії сімейної медицини, центру первинної медико-санітарної допомоги) з діагнозом «рак передміхурової залози», для яких наведена інформація про медичний стан пацієнта із зазначенням відсутності або наявності рецидивів захворювання або проявів його прогресування. Джерелом інформації є:
  - медична карта (ф. № 025/о);
  - вкладний листок № 2 «Щорічний епікриз на диспансерного хворого»;
  - реєстраційна карта (ф. № 030-6/о).
- Значення індикатора наводиться у відсотках.

#### 6.2.4. Відсоток випадків РПЗ, виявлених протягом звітного періоду, для яких діагноз підтверджено морфологічно

**Зв'язок індикатора із затвердженими настановами, стандартами та протоколами медичної допомоги**

Індикатор ґрунтуються на положеннях УКПМД при РПЗ.

**Зауваження щодо інтерпретації та аналізу індикатора**

Цільовий (бажаний) рівень значення індикатора на етапі запровадження УКПМД не визначається, щоб запобігти викривленню реальної ситуації внаслідок адміністративного тиску.

*Інструкція з обчислення індикатора*

- Організація (ЗОЗ), яка має обчислювати індикатор, – канцер-реєstri, інформаційно-

аналітичні відділи онкологічних закладів, розташованих на території обслуговування, Національний канцер-реєстр України.

- Організація (ЗОЗ), яка надає дані, – канцер-реєстри, інформаційно-аналітичні відділи онкологічних закладів, розташованих на території обслуговування, Національний канцер-реєстр України.
- Дані надаються поштою, в т.ч. електронною.
- Метод обчислення індикатора: автоматизована обробка даних популяційного канцер-реєстру.
- Чисельник та знаменник індикатора обчислюються автоматизованою системою ведення популяційного канцер-реєстру.
- Знаменник індикатора становить загальну кількість випадків РПЗ, зареєстрованих протягом звітного періоду на території обслуговування. Джерелом інформації є реєстраційна карта (ф. № 030-6/о).
- Чисельник індикатора складається із загальної кількості випадків РПЗ, зареєстрованих протягом звітного періоду на території обслуговування, для яких задокументований факт морфологічного підтвердження діагнозу.
- Джерелом інформації є реєстраційна карта (ф. № 030-6/о).
- Значення індикатора наводиться у відсотках.

#### **6.2.5. Виживаність пацієнтів з РПЗ**

*Зв'язок індикатора із затвердженими настановами, стандартами та протоколами медичної допомоги*

Індикатор ґрунтуються на положеннях УКПМД при РПЗ.

*Зауваження щодо інтерпретації та аналізу індикатора*

Показник відносної виживаності має розраховуватися за допомогою уніфікованого програмного забезпечення Національним канцер-реєстром України, в якому реалізована відповідна методологія. Доцільне обчислення показника 1-, 2-, 3-, 4-, 5-річної відносної виживаності в розрізах за статтю та стадією хворих. Неприпустимі прямі порівняння показника відносної виживаності з аналогічними показниками, обчисленими за іншою методологією (1-річна летальність; відсоток хворих, які не прожили року з моменту встановлення діагнозу; відсоток пацієнтів, які перебувають на онкологічному обліку  $\geq 5$  років тощо). На валідність показника відносної виживаності впливає повнота даних про життєвий стан хворих, які перебувають на онкологічному обліку. При значній ( $> 5\%$ ) кількості випадків, цензорованих через відсутність достовірної інформації про життєвий стан хворих, можлива систематична помилка при

порівняннях. Міжрегіональні порівняння показника відносної виживаності необхідно проводити з урахуванням статистичної похибки. Слід зважати на загалом недостатню кількість хворих для проведення широких міжрегіональних порівнянь. Дані відносної виживаності хворих на РПЗ, встановлені в 2000-2005 рр., наведені в бюллетені Національного канцер-реєстру України № 11 «Рак в Україні, 2008-2009. Захворюваність, смертність, показники діяльності онкологічної служби» (інтернет-посилання на сайті Національного канцер-реєстру: [http://ncru.inf.ua/publications/BULL\\_11/pdf/6\\_13\\_surv\\_tbl.pdf](http://ncru.inf.ua/publications/BULL_11/pdf/6_13_surv_tbl.pdf)). Цільовий (бажаний) рівень значення індикатора на етапі запровадження УКПМД не визначається, щоб запобігти викривленню реальної ситуації внаслідок адміністративного тиску.

#### *Інструкція з обчислення індикатора*

- Організація (ЗОЗ), яка має обчислювати індикатор, – Національний канцер-реєстр України.
- Організація (ЗОЗ), яка надає дані: канцер-реєстри, інформаційно-аналітичні відділи онкологічних закладів, розташованих на території обслуговування, Національний канцер-реєстр України.
- Дані надаються поштою, в т.ч. електронною.
- Метод обчислення індикатора: автоматизована обробка даних популяційного канцер-реєстру.
- Показник відносної виживаності обчислюється автоматизованою системою ведення популяційного канцер-реєстру. При обчисленні враховуються вікові показники очікуваної смертності загальної популяції. Пацієнти, які вибули з-під диспансерного нагляду (відсутні відомості про життєвий стан хворого менше ніж через 5 років після встановлення діагнозу), цензуруються.
- Знаменник індикатора складається із загальної кількості хворих на РПЗ, зареєстрованих протягом звітного періоду на території обслуговування. Зі знаменника виключаються хворі, які мають більше одного злокісного діагнозу (множинні раки). Джерелом інформації є реєстраційна карта (ф. № 030-6/о).
- Чисельник індикатора становить загальну кількість хворих на РПЗ, зареєстрованих протягом звітного періоду на території обслуговування, які прожили  $\geq 5$  років з моменту встановлення діагнозу. Джерелом інформації є реєстраційна карта (ф. № 030-6/о).
- Значення індикатора наводиться у відсотках.

**Перелік скорочень**

ГТ – Гормональна терапія

ГРРПЗ – Гормонорезистентний рак передміхурової залози

ДПТ – Дистанційна променева терапія

ЕКГ – Електрокардіографія

ЗОЗ – Заклад охорони здоров'я

КМП – Клінічний маршрут пацієнта

КТ – Комп'ютерна томографія

ЛГ-РГ – Лютейнізуючого гормона-рілізинг-гормон

ЛКПМД – Локальний клінічний протокол медичної допомоги

МРТ – Магнітно-резонансна томографія

ПРД – Пальцеве ректальне дослідження, DRE

ПСА – Простатспецифічний антиген передміхурової залози, PSA

РПЗ – Рак передміхурової залози

РПЕ – Радикальна простатектомія

УКПМД – Уніфікований клінічний протокол медичної допомоги

ТУРП – Трансуретральна резекція простати, TURP

УЗД – Ультразвукове дослідження

**Класифікація та стадіювання****Додаток 1**

Загальноприйнятою системою стадіювання РПЗ служить Міжнародна класифікація TNM, що рекомендована для клінічної та наукової роботи. Сьогодні в Україні, як і в багатьох інших країнах, користуються класифікацією TNM, запропонованою 2002 р. Міжнародною протираковою спілкою, із доповненням у 2009 р., яка чітко висвітлює ступінь розповсюдження пухлинного процесу з метою вирішення лікувальної тактики.

**T – первинна пухлина**

**Tx** – недостатньо даних для визначення первинної пухлини

**T0** – первинна пухлина не визначається

**T1** – клінічно не визначається пухлина (не пальпується і не візуалізується):

**T1a** – пухлина, випадково виявлена при гістологічному дослідженні в ≤ 5% резектованої тканини передміхурової залози

**T1b** – пухлина, випадково виявлена при гістологічному дослідженні в > 5% резектованої тканини передміхурової залози

**T1c** – пухлина, виявлена при тонкоголковій біопсії (виконаній у зв'язку з підвищеним рівнем ПСА)

**T2** – пухлина, що локалізується в передміхуровій залозі (пухлина, яка виявлена в одній чи обох долях за допомогою тонкоголкової біопсії, але не пальпується і не візуалізується променевими методами дослідження, класифікується як T1c):

**T2a** – пухлина займає менше половини однієї долі передміхурової залози

**T2b** – пухлина займає більше половини однієї долі передміхурової залози

**T2c** – пухлина займає обидві долі передміхурової залози

**T3** – пухлина виходить за межі капсули передміхурової залози (пухлина, що поширюється на верхівку простати чи в капсулу, але не за її межі, класифікується як T2, а не як T3):

**T3a** – пухлина поширюється за межі капсули (з одного чи обох боків)

**T3b** – пухлина поширюється на сім'яні міхурці

**T4** – фіксована пухлина чи поширюється в навколоишні тканини (крім сім'яних міхурців): зовнішній сфінктер, пряму кишку, m. levator ani та/або в стінку таза

**N – регіонарні лімфатичні вузли**

**Nx** – недостатньо даних для визначення статусу лімфатичних вузлів

**N0** – немає метастазів у регіонарних лімфатичних вузлах

**N1** – метастази в регіонарних лімфатичних вузлах

**M – віддалені метастази** (якщо наявне хоча б одне метастатичне вогнище, це вказує на розповсюдження процесу)

**M0** – немає віддалених метастазів

**M1** – віддалені метастази

**M1a** – метастази в лімфатичних вузлах, що не відносяться до регіонарних

**M1b** – метастази в кістки

**M1c** – метастази в інші органи

Сума балів за Глісоном є найбільш поширеною системою стадіювання adenокарциноми передміхурової залози. Оцінка за шкалою Глісона може бути проведена тільки з використанням морфологічного матеріалу (біопсійного або післяопераційного). Цитологічні препарати не використовуються.

Оцінка за шкалою Глісона – це сума двох найбільш поширеніх ступенів диференціації пухлини (1-5), представлених в пухлині. Вона варіює від 2 до 10 балів, де 2 бали – найменш агресивна, а 10 балів – найбільш агресивна пухлина. При пункцийній біопсії рекомендовано обов'язково включати найнижчий ступінь диференціювання утворення, навіть якщо він має місце в < 5% біопсійного матеріалу.

У залежності від розмірів пухлини (T), наявності місцевих (N) та віддалених (M) метастазів, рівня ПСА та гістологічної градації хворих поділяють на прогностичні групи.

## Прогностичні групи хворих на РПЗ

Група I	T1a-c	N0	M0, ПСА < 10 нг/мл	Сума балів за Глісоном ≤ 6
	T2a	N0	M0, ПСА < 10 нг/мл	Сума балів за Глісоном ≤ 6
Група IIА	T1a-c	N0	M0, ПСА < 20 нг/мл	Сума балів за Глісоном = 7
	T1a-c	N0	M0, ПСА ≥ 10 < 20 нг/мл	Сума балів за Глісоном ≤ 6
	T2a, b	N0	M0, ПСА < 20 м	Сума балів за Глісоном ≤ 7
Група IIВ	T2c	N0	M0, будь-який рівень ПСА	Будь-яка сума балів за Глісоном
	T1-2	N0	M0, ПСА ≥ 20 нг/мл	Будь-яка сума балів за Глісоном
	T1-2	N0	M0, будь-який рівень ПСА	Сума балів за Глісоном ≥ 8
Група III	T3a, b	N0	M0, будь-який рівень ПСА	Будь-яка сума балів за Глісоном
Група IV	T4	N0	M0, будь-який рівень ПСА	Будь-яка сума балів за Глісоном
	Будь-яка Т	N1	M0, будь-який рівень ПСА	Будь-яка сума балів за Глісоном
	Будь-яка Т	Будь-яка N	M1, будь-який рівень ПСА	Будь-яка сума балів за Глісоном

## Пам'ятка для пацієнтів

## Додаток 2

Шановний пацієнте! Ця інформація надається вам у зв'язку з тим, що у вас виявлено захворювання, яке потребує спеціального лікування:

- хірургічного;
- медикаментозного;
- променевого (підкреслити потрібне).

До початку лікування ви пройдете обстеження за загальноприйнятою для даного захворювання схемою у клініці. Якщо в результаті обстеження не буде виявлено протипоказань до терапії, вам буде призначено лікування, під час якого ви перебуватимете під постійним спостереженням вашого лікаря. Після закінчення 4-го (іноді 2-го або 3-го) та 6-го курсу лікування вас повторно ретельно обстежать.

Після курсу лікування ви будете відвідувати лікарню для проведення обстежень. Тривалість періоду спостереження буде залежати від реакції вашого захворювання на проведену терапію. У середньому пацієнти перебувають під спостереженням кожні 3 міс протягом року після лікування, потім один раз на рік постійно.

**Побічні явища**

При проведенні медикаментозного чи променевого лікування можливий розвиток мієлосупресії – зменшення утворення клітин кістковим мозком. Це може призвести до зменшення:

- кількості лейкоцитів, що підвищує ризик розвитку інфекції;
- кількості еритроцитів (анемія), що зумовлює залишку, слабкість, підвищену втомлюваність;

- кількості тромбоцитів (клітин, що беруть участь в утворенні тромбів), що може спричинити утворення синців або кровотечі.

Пригнічення кісткового мозку завжди є тимчасовим, через деякий час показники крові відновлюються. В окремих випадках воно може бути тяжким і потребувати призначення додаткової терапії (трансфузія препаратів крові; препарати, які стимулюють відновлення функції кісткового мозку). При трансфузії препаратів існує ризик інфікування вірусними інфекціями. На фоні зменшеної кількості лейкоцитів існує ризик розвитку інфекційних ускладнень. У разі розвитку інфекційного процесу вам буде призначено антибактеріальні засоби. Іноді інфекційне ускладнення може бути серйозним і потенційно загрожувати життю. Саме тому дуже важливо розпочати лікування після появи перших ознак інфекційного ускладнення. Отже, негайно повідомляйте вашому лікареві про всі ознаки інфекції, що можуть з'явитися або під час лікування у стаціонарі, або у період вашого перебування вдома.

Іншими побічними явищами, що часто зустрічаються, є підвищена втомлюваність, слабкість, запалення ротової порожнини (стоматит), загальне нездужання, втрата апетиту, нудота, блювота, периферична нейропатія (оніміння та слабкість кінцівок), шкірні висипи, підвищення рівня печінкових ферментів та білірубіну, алопеція (випадіння волосся).

Про будь-які зміни самопочуття ви повинні негайно повідомити лікареві, який проводить дослідження.

### **Рекомендації щодо цитотоксичної терапії у хворих на ГРРПЗ**

1. До хворих на гормонорефрактерний рак простати слід застосовувати мультидисциплінарний підхід.
2. При неметастатичному ГРРПЗ цитотоксична терапія повинна використовуватися лише в умовах клінічних випробувань.
3. У пацієнтів із підвищеним рівнем ПСА тільки два наступних послідовних підвищення його рівня в сироватці крові повинні бути задокументовані.
4. Перед лікуванням рівень тестостерону в сироватці крові повинен бути < 50 нг/дл.
5. Перед лікуванням рівень ПСА в сироватці крові повинен становити > 2 нг/мл з метою коректності оцінки терапевтичного ефекту.
6. Перед лікуванням потенційні переваги подальшої терапії та її побічні ефекти необхідно обговорити з пацієнтом.
7. У хворих на метастатичний ГРРПЗ, які є кандидатами на проведення цитотоксичної терапії, доцетаксел дозою 75 мг/м<sup>2</sup> кожні 3 тижні є препаратом вибору, оскільки його прийом значно підвищує показник виживаності.
8. Якщо хіміотерапія призначається хворим на ГРРПЗ із кістковими метастазами, у такому разі показані доцетаксел чи мітоксанtron в комбінації з преднізолоном або гідрокортизоном. Якщо немає протипоказань, доцетаксел краще купірує більовий синдром.
9. У пацієнтів із рецидивом після першої лінії хіміотерапії кабазітаксел є препаратом вибору для другої лінії терапії.

### **Рекомендації щодо спостереження після гормонального лікування**

1. Хворих необхідно обстежувати через 3 і 6 міс після початку лікування. Як мінімум обстеження має включати: дослідження ПСА, ПРД, оцінку інтенсивності симптомів захворювання та побічних ефектів лікування.
2. Період спостереження повинен бути індивідуально адаптований до кожного пацієнта з урахуванням симптомів захворювання, прогностичних факторів і лікування, що проводиться.
3. В осіб, які отримують інтермітуючу ГТ, аналіз крові на ПСА та тестостерон рекомендовано виконувати кожні 3 міс протягом всього періоду лікування.
4. У хворих зі стадією М0 та хорошиою відповіддю на лікування обстеження слід проводити кожні 6 міс, і мінімально воно повинно включати: заповнення історії хвороби, проведення ПРД, визначення рівня ПСА в сироватці крові, гемоглобіну, креатиніну та лужної фосфатази.

10. Повторне лікування доцетакселом може бути показане пацієнтам у випадках раніше отриманого позитивного ефекту.

11. В інших випадках лікування слід призначати відповідно до індивідуальних особливостей пацієнта. Якщо пацієнт не може отримувати кабазітаксел, можливе повторне призначення доцетакселу.

### **Рекомендації щодо неспецифічного лікування хворих на ГРРПЗ**

1. Обстеження та лікування пацієнтів із більовим синдромом, викликаним метастазами в кістки скелета, слід спрямовувати на покращення якості життя та зменшення відчуття болю.
2. Тактика лікування з найвищою ефективністю та низькою частотою побічних проявів є основною метою терапії.
3. Бісфосфонати рекомендовано пацієнтам із кістковими метастазами з метою запобігання кістковим ускладненням. Однак переваги повинні бути збалансовані з токсичністю цих препаратів, зокрема слід уникати некрозу щелепи.
4. Кальцій та вітамін D необхідно систематично застосовувати при використанні бісфосфонатів.
5. У лікуванні кісткових метастазів рекомендовано раннє використання паліативної терапії (радіонукліди, ДПТ, анальгетики).
6. У пацієнтів з неврологічною симптоматикою хірургія спинного мозку чи декомпресійна променева терапія може бути використана при не-відкладних станах. Завжди необхідно спочатку призначати високими дозами кортикостероїди.

5. Хворим зі стадією М1 і доброю реакцією на лікування обстеження рекомендовано через 3-6 міс після його початку. Як мінімум воно має включати: заповнення історії хвороби стосовно скарг та симптомів, проведення ПРД, визначення рівня ПСА в сироватці крові, гемоглобіну, креатиніну та лужної фосфатази.

6. У хворих (особливо зі стадією М1b) необхідно оцінити клінічні ознаки, що можуть свідчити про компресію спинного мозку.

7. При прогресуванні захворювання або за відсутності реакції пацієнта на проведене лікування частота відвідувань лікаря і план діагностичних досліджень повинен бути індивідуалізований.

8. В осіб з підозрою на прогресування захворювання слід визначити рівень тестостерону з метою виключення гормонорезистентності (тестостерон < 0,5 нг/мл).

9. Рутинне обстеження в стабільних пацієнтах не рекомендовано.

**Рекомендації при підвищенні ПСА після РПЕ**

- Локальний рецидив найкраще лікується рятівною ДПТ дозою 64-66 Гр до того, як рівень ПСА < 0,5 нг/мл.
- У пацієнтів із підозрою на місцевий рецидив, які непридатні або відмовляються від променевої терапії, доцільним є активне спостереження з можливою подальшою ГТ.
- Біохімічний рецидив свідчить про системний рецидив, який краще лікувати антиандрогенною депривацією, що знижить частоту метастазування.
- Агоністи ЛГ-РГ/антагоністи ЛГ-РГ, білатеральна орхіектомія чи бікалутамід (150 мг щоденно) можуть бути використані як ГТ.

**Рекомендації при підвищенні ПСА після променевої терапії**

- Локальний рецидив найкраще лікується рятівною РПЕ в ретельно відібраних хворих (ПСА < 10 нг/мл, час подвоєння ПСА > 12 міс, низькі дози брахітерапії, сума балів за Глісоном < 7).
- Кріоабляція простати та інтерстиційна брахітерапія є альтернативними процедурами у пацієнтів із протипоказаннями до хірургії.
- В осіб із передбачуваним рецидивом може бути застосована ГТ.

**Інформаційна добровільна згода на обстеження та лікування****Додаток 6**

Згідно з наказом МОЗ України від 14.02.2012 р.  
№ 110

Я, \_\_\_\_\_

(П.І.Б. пацієнта)

Отримав інформацію про стан моого здоров'я і даю добровільну згоду на обстеження та лікування у \_\_\_\_\_

(назва установи, відділення)

Я інформований у повному обсязі моїм лікуючим лікарем \_\_\_\_\_ стосовно плану обстеження та лікування. Для мене є повністю зрозумілими мета, характер, методи та обсяг запланованого обстеження та лікування.

Я також ознайомлений з планом запропонованого мені медикаментозного лікування та дією даних лікарських засобів, їхніми можливими побічними ефектами.

Мені відомо, що на будь-якій стадії я можу відмовитися від обстеження та лікування; я отримав повну інформацію про наслідки моєї відмови для свого здоров'я.

Я згодний на можливу зміну медикаментозної терапії, тактики та методів лікування, а також об'єму оперативного втручання з наступним інформуванням мене про останнє.

Я поінформований у повному обсязі про можливі негативні відчуття та ускладнення, включаючи алергічні реакції та зміни якості життя, а також можливість пессимістичного прогнозу для життя.

Я поінформований лікуючим лікарем про ступінь ризику запропонованого мені обстеження та лікування.

Я даю згоду лікуючому лікарю у разі необхідності та загрози для життя здійснити мені всі необхідні лікувальні заходи, які він вважає за необхідне.

Я згодний і дозволяю лікуючому лікарю запрошути для проведення обстеження та лікування лікарі інших спеціальностей, середній медичний персонал та інших співробітників лікувального закладу.

Мені в доступній формі роз'ясено альтернативні методи обстеження та лікування, але я обираю ті, що запропоновані моїм лікарем, і повністю довіряю йому.

Я підтверджую, що усвідомив свій стан і отримав повні відповіді на усі запитання, що мене цікавили, мав достатньо часу на обміркування рішення про згоду на запропоноване обстеження та лікування.

Тим самим я доброю волею, без будь-якого тиску, даю повне право лікарю \_\_\_\_\_ провести мені заплановане обстеження та лікування.

Я знаю, що інформація про мою участь у дослідженні залишається конфіденційною.

Я згоден з тим, що узагальнені результати дослідження можуть бути опубліковані, обговорюватись дослідниками, а також представниками уповноважених державних структур зі збереженням конфіденційності щодо моїх особистих даних.

Я підтверджую, що все вищеперераховане мною прочитане і повністю зрозуміле. Я підписую цю згоду на основі моого волевиявлення.

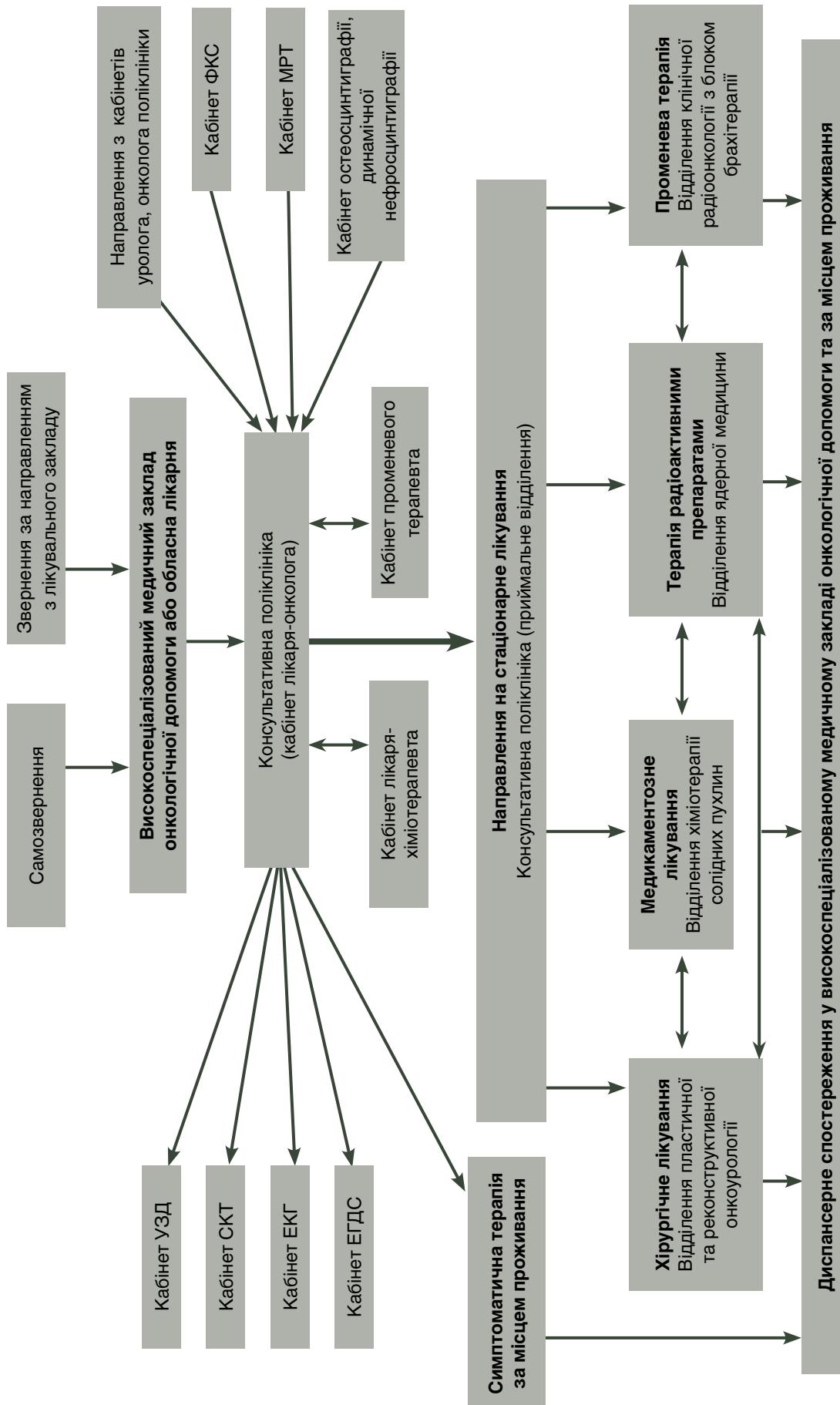
Мене було попереджено лікуючим лікарем про бережливе ставлення до майна інституту та про відшкодування за власні кошти у разі його пошкодження.

Інформацію про стан моого здоров'я, проведенного обстеження та лікування, його результати я дозволяю повідомляти наступним osobам:

П.І.Б. \_\_\_\_\_

« \_\_\_\_ » \_\_\_\_ 20 \_\_\_\_ р. Підпис пацієнта \_\_\_\_\_

Підпис лікаря \_\_\_\_\_



СКТ – спіральна КТ, ЕГДС – езофагогастродуоденоскопія, ФКС – фіброколоноскопія

# Особливості етіології, патофізіології та лікування уратного нефролітіазу

У статті провідних спеціалістів: T.H. Mehta (відділення медицини Медичного центру Лангон при Нью-Йоркському університеті) та D.S. Goldfarb (відділ нефрології Медичного центру порту Нью-Йорка міністерства у справах ветеранів США) висвітлено особливості етіології, патогенезу та лікування уратного нефролітіазу як патології, що тісно пов'язана з ожирінням, цукровим діабетом (ЦД) і метаболічним синдромом (МС), при яких спостерігається зниження рН сечі.

**Н**езважаючи на те, що на долю каменів із солей сечової кислоти (СК) загалом припадає 10-15% від усіх випадків нефролітіазу, в пацієнтів групи підвищеного ризику цей показник є вищим. Як мінімум 60% ниркових каменів у хворих на ЦД, з надмірною вагою або МС можуть складатися із СК (Ekeruo W.O. et al., 2003). Хоча тип конкрементів, з яким асоціюється ріст захворюваності нефролітіазом останніми роками по всьому світу, ще точно не відомий (Stamatelou K.K. et al., 2003), підвищення поширеності факторів ризику утворення уратних каменів, а саме ожиріння, ЦД і МС, свідчить про їх значущу роль в даному контексті. Вищезгадані фактори ризику утворення конкрементів із СК пов'язані з наявністю надмірно кислої реакції сечі, що призводить до осадження і кристалізації СК та її солей. Встановлення діагнозу уратного нефролітіазу є вкрай важливим з огляду на те, що його розвитку можна відносно легше запобігти порівняно з кальцієвими каменями. Простим принципом, необхідним для успішної профілактики, є олужнення сечі, а не зниження синтезу СК за допомогою інгібування ксантиндегідрогенази (КДГ).

## Епідеміологічні дані

Уратний нефролітіаз зустрічається в 7-10% випадків у структурі загальної захворюваності на сечокам'яну хворобу в США. Його поширеність варіює залежно від клімату, етнічної приналежності та географічного положення. В інших країнах світу частота виявлення каме-

нів із СК коливається від 4% у Швеції до 15% в Японії, від 20-25% у Німеччині до 40% в Ізраїлі.

Аналіз кількох ретроспективних досліджень показав, що конкременти із СК частіше зустрічаються у хворих на нефролітіаз, які страждають на ЦД, ожиріння або МС, порівняно з пацієнтами без таких порушень (Daudon M., Lacour B., Jungers P., 2005; 2006). У цих дослідженнях знижений рівень рН сечі розглядається як першопричина формування уратних каменів (Maalouf N.M. et al., 2004).

## Діагностика уратного нефролітіазу

Зазвичай пацієнти цієї категорії звертаються до клініки з ознаками гострої ниркової кольки, що супроводжується інтенсивним болем, який спускається з бічної ділянки живота до низу. При проходженні каменя по сечоводу біль іррадіює в ділянку таза та статевих органів. У хворих також можуть спостерігатися й інші симптоми – нудота, блювання, підвищене потовиділення та гематурія. При зборі анамнезу особливо увагу слід звернути на наявність випадків сечокам'яної хвороби у членів родини, прийом лікарських засобів, особливості харчового раціону, зокрема надмірне споживання білків тваринного походження. У пацієнта потрібно з'ясувати, чи відбулися зміни в його масі тіла і чи наявні у нього фактори ризику МС. Про це варто пам'ятати, оскільки збільшення ваги корелює з високою поширеністю нефролітіазу, в т.ч. уратного. Дієту Аткінса (з високим вмістом тваринного білка і низьким відсотком вуглеводів) пов'язують із підвищеним утворенням ниркових конкрементів, які часто можуть складатися із СК, хоча дослідження з цього приводу є поодинокими (Furth S.L. et al., 2000). В осіб з хронічною діареєю та іншими кишковими розладами може спостерігатися метаболічний ацидоз того чи іншого ступеня, при якому сеча має кислу реакцію (Parks J.H. et al., 2003). При фізикальному обстеженні у таких пацієнтів відсутні специфічні прояви захворювання.

Комп'ютерну томографію вважають загально-прийнятым радіологічним методом діагностики ниркової кольки (Heidenreich A. et al., 2002). Вимірювання щільності каменів в одиницях шкали Хаунсфілда можна проводити для визначення їхнього хімічного складу, припускаючи, що більша щільність властива конкрементам з кальцієм, менша – із СК (Nakada S.Y. et al., 2000). Проміжні значення за цією шкалою можуть свідчити про наявність змішаних кальцієво-уратних каменів. Однак повторне опромінення при комп'ютерній томографії є небажаним у пацієнтів з чіткою інформацією в історії хвороби щодо особливостей проходження каменів і типовими епізодами ниркової кольки.

При УЗД нирок можуть не візуалізуватися камені в сечоводі і тазу, проте цей метод є чутливим при гідронефрозі. З допомогою ультразвуку не можна розрізнати – конкремент утворений із солей кальцію чи СК. Оглядова рентгенографія черевної порожнини може бути корисною у разі наявності лише рентгенконтрастних кальцієвмісних каменів, на відміну від рентгенопротикових конкрементів із СК, яких видно не буде. Однак дрібні кальцієві камені на рентгенограмі можна не побачити через скупчення газів і калових мас у кишечнику.

Деякі захворювання, такі як апендицит, холецистит, дивертикуліт та гінекологічна патологія, можуть проявлятися схожими симптомами, тому для встановлення точного діагнозу їх необхідно виключити, особливо в осіб без наявності в анамнезі нефролітіазу.

При магнітно-резонансній томографії ниркові камені погано візуалізуються, тому вона не показана для обстеження пацієнтів з нирковою колькою.

### Метаболізм сечової кислоти

СК – кінцевий продукт обміну пуринових сполук в організмі людини, ендогенно синтезованих або отриманих з харчових продуктів. Ці пуринові мононуклеотиди розпадаються на гіпоксантин і гуанін, які метаболізуються в ксантин, а потім необоротно – в СК за допомогою ферменту КДГ (Agarwal A. et al., 2011). Необхідно звернути увагу, що вищезгаданий фермент часто називають ксантиноксидазою або альтернативно – ксантиноксидоредуктазою, проте здебільшого він перебуває в дегідрогеназній формі, аніж в оксидазній. Саме тому КДГ є більш віправданою абревіатурою.

Надмірне споживання продуктів, багатьох на пурини, може привести до гіперурикозуриї у пацієнтів з нормальнюю функцією нирок. Разом із тим при патологічних станах, що характеризуються інтенсифікацією поділу клітин (наприклад при лейкемії, лімфомі або лімфопроліферативних захворюваннях, які лікують за допомогою хіміотерапії), розпад клітин веде

до збільшення пуринового навантаження і катаболізму. У результаті цього спостерігаються підвищення концентрації уратів в плазмі крові та збільшення урикозуриї. Обмеження споживання білків тваринного походження та інгібування КДГ за допомогою речовини пуринової (алупуринолу) або непуринової (фебуксостат) природи сприятиме зменшенню утворення СК.

Приблизно третина щоденно синтезованої СК метаболізується в шлунково-кишковому тракті за рахунок бактерій товстого кишечника, які повністю розщеплюють її до вуглекислого газу та аміаку. Решта СК виводиться нирками; екскреція уратів відбувається майже виключно в проксимальних канальцях нефрому.

СК є слабкою кислотою з показником кислотності рРа 5,75 в крові та 5,35 в сечі для цієї рівноважної реакції:  $\text{CK} \leftrightarrow \text{урат}^- + \text{H}^+$ .

При фізіологічному рРН артеріальної крові 7,40 більша частина СК циркулює в іонізованій формі у вигляді уратів. Протонована СК є набагато менш розчинною, ніж її аніонний урат. При рРН сечі < 5,5 вона стає перенасиченою погано розчинною, недисоційованою або протонованою СК, що зумовлює утворення каменів навіть за нормоурикозуриї (слід зауважити, що подагра спричинена осадженням в суглобах мононатрієвого урату, який кристалізується, і це не характерно для нефролітіазу). Таким чином, рРН сечі є основним чинником, що визначає розчинність і осадження СК (Maalouf N.M. et al., 2004).

На рисунку продемонстровано значний вплив підвищення рРН на зменшення кількості недисоційованої, погано розчинної СК. При рРН сечі 6,5 конкременти не утворюватимуться, тому що навіть висока загальна концентрація СК не відобразиться на збільшенні кількості протонованої СК. З іншого боку, при рРН сечі 5,0 навіть відносно мале щоденне навантаження СК може привести до формування каменів.

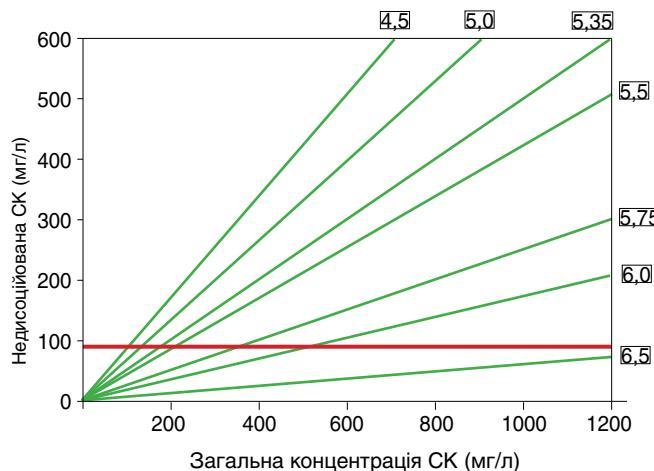


Рисунок. Номограма залежності концентрації недисоційованої СК від показника рРН сечі і загальної концентрації СК. Межа розчинності СК помічена заштрихованою смужкою ( $96,6 \pm 2 \text{ мг/л}$ ) (Coe F.L., 1983)

## Патофізіологія та етіологія уратного нефролітіазу

Три основні порушення, що призводять до осадження СК і каменеутворення, включають низький pH сечі, зменшення об'єму сечі та гіперурикозурію. У пацієнтів з каменями із СК найбільш важливим і превалюючим з них є стійка кисла реакція сечі.

До факторів ризику формування конкрементів із СК належать наступні.

### *Низький pH сечі:*

- патологічні стани, пов'язані з інсулінорезистентністю, у т.ч. ЦД 2-го типу, ожиріння, МС;
- хронічна діарея, гастроenterостомія;
- ідіопатична кисла реакція сечі;
- подагра;
- надмірне споживання білків тваринного походження;
- лактоацидоз на фоні фізичної активності;
- зменшення амонієгенезу.

### *Зменшення об'єму сечі:*

- хронічна діарея;
- надмірне потовиділення.

### *Гіперурикозурія:*

- спадкові ензимопатії;
- подагра;
- прийом урикоуричних препаратів;
- мієлопроліферативні захворювання;
- лізис пухлин, індукований хіміотерапією;
- гемолітична анемія.

### *Стійке зниження pH сечі*

Стійкий зсув реакції сечі в кислий бік є найбільш важливим етіологічним чинником, що призводить до кристалізації СК. Основними джерелами утворення СК є синтез *de novo*, розпад тканин і харчовий раціон (Frassetto L.A. et al., 2006). Загальне кислотоутворення в організмі в основному відбувається за рахунок окислення сірковмісних і катіонних амінокислот. Для підтримки кислотно-лужного балансу нирки повинні виводити 50-100 ммоль/л іонів водню щодня (~ 1 ммоль/кг маси тіла). Ниркова екскреція кислоти досягається або за рахунок секреції іонів водню через натрій-водневий антипорт у проксимальному відділі нефрону, або за допомогою активного протон-АТФазного насоса в дистальному відділі нефрону. Існують дві системи, що відповідають за буферизацію вільних іонів водню в сечі для підтримання їх концентрації на дуже низькому рівні, – фосфатна й амонієва буферні системи.

У досліджені K. Sakhalee et al. (2006) порівняли хімічний склад сечі протягом 24-годинного періоду у хворих на ідіопатичний уратний нефролітіаз і здорових добровольців. Усі обстежувані дотримувалися однієї метаболічної дієти, що дало можливість виключити вплив вживаної їжі на екскрецію кислот та оцінити рівень ендогенної гіперекреції кислот. У результаті було встановлено, що середній 24-годинний показ-

ник pH сечі у пацієнтів з каменями із СК був значно нижчим, ніж у контрольній групі.

Відомо, що рівень pH сечі варіє протягом дня (циркадний ритм) і підтримується в діапазоні 5,5-6,5. У недавньому дослідженні вчені визначали хімічний склад сироватки крові та сечі у здорових людей і пацієнтів з уратними конкрементами, які дотримувалися суверої метаболічної дієти. В обох групах відмічено однакове добове коливання рівня pH сечі. Однак в осіб з каменями із СК підтримувався середній показник pH сечі < 5,6 протягом усього дня, що призводило до осадження СК (Cameron M. et al., 2012). Екскреція загальної кількості СК була однаковою в обох групах, проте у хворих на уратний нефролітіаз діагностовано стійке підвищення вмісту в сечі погано розчинної, недисоційованої СК через надмірно кислу реакцію сечі.

Два основні фактори, що відповідають за надмірно низький pH сечі, являють собою комбінацію збільшеного ендогенного кислотоутворення і порушеного амонієгенезу в ниркових канальцях. Ожиріння, ЦД 2-го типу та МС – патології, пов'язані з надмірно кислою реакцією сечі, які набагато частіше діагностують у пацієнтів з уратним нефролітіазом у порівнянні з популяцією осіб з іншими видами каменів.

ЦД 2-го типу та ожиріння асоціюються з надмірно низьким pH сечі, що веде до формування каменів із СК (Maalouf N.M. et al., 2004; Daudon M. et al., 2006; Taylor E.N., Curhan G.C., 2006). При підвищенні індексу маси тіла зростає поширеність сечокам'яної хвороби незалежно від наявності або відсутності діабету, у той час як у хворих на ЦД мають місце вищі показники каменеутворення із СК при будь-якому індексі маси тіла (Daudon M. et al., 2006). N.M. Maalouf et al. (2010) провели дослідження за участю добровольців з/без ЦД 2-го типу, які не мали в анамнезі випадків нефролітіазу. Учасники дотримувалися метаболічної дієти, прихильність до якої була підтверджена подібними значеннями екскреції із сечею сульфату і калію. У пацієнтів із ЦД 2-го типу встановлено помітно більш виражену надмірну екскрецію кислот, що є фактором ризику формування каменів із СК. Крім того, у хворих на ЦД 2-го типу мало місце порушення роботи амонієвого буфера (Cameron M.A. et al., 2006). Ці дві обставини (збільшення кислотоутворення і зниження синтезу амонію) сприяють більш низькому pH сечі та гіпоцитратурії.

У пацієнтів з каменями із СК проявляється багато компонентів МС, включаючи гіпертензію, ожиріння, гіперглікемію та дисліпідемію, і всі вони пов'язані з інсулінорезистентністю. Результати поперечного дослідження продемонстрували прогресуюче зниження pH сечі при збільшенні кількості компонентів МС в осіб без нефролітіазу (Maalouf N.M. et al., 2007).

Вперше зв'язок між інсулінорезистентністю, рН сечі та амонієгенезом був продемонстрований N. Abate et al. (2004) при використанні еуглікемічного гіперінсулінемічного клемп-тесту у пацієнтів з сечокислим нефролітіазом. Учасники дослідження з цим діагнозом і здорові добровольці пройшли вищезгаданий тест після того, як дотримувалися метаболічної дієти протягом попередніх 4 днів. У хворих з уратними каменями діагностовано інсулінорезистентність, про існування якої можна було судити за порушенням утилізації глукози. В осіб без нефролітіазу гіперінсулінемія підвищувала рН сечі та екскрецію аміаку із сечею. Це дослідження показало потенційну роль інсулінорезистентності в порушенні екскреції іонів амонію і, таким чином, зниженні рН сечі.

Зміни в синтезі аміаку в нирках спричиняють порушення буферної ємності і зниження рН сечі. Результати декількох досліджень свідчать, що хворі з уратними каменями, які дотримуються контролюваної дієти, екскретують меншу кількість амонію і, відповідно, у них компенсаторно підвищується відсоток титрованої кислотності (Sakhaee K. et al., 2002; Cameron M.A. et al., 2006).

Етіологія порушень амонієгенезу залишається не до кінця вивченою. У серії експериментів I.A. Bobulescu et al. (2008, 2009) дійшли висновку, що накопичення жиру в нирках (або нирковий стеатоз) пов'язане з порушенням активності натрій-водневого антипорту в апікальній мембрانі проксимальних канальців. Оскільки натрій-водневий антипорт відповідає за екскрецію амонію, його знижена активність спричиняє порушення виведення амонію. Відносний дефіцит сечового буфера призводить до стійкої кислої реакції сечі.

### Зменшення об'єму сечі

У пацієнтів із хронічною діареєю та кишковими стомами мають місце системний метаболічний ацидоз, низький рН сечі і зменшення об'єму сечі, які сприяють утворенню каменів із СК. У дослідженні J.H. Parks et al. (2003) за участю хворих на нефролітіаз з/без патології кишечника встановили, що у пацієнтів після оперативних втручань на товстому кишечнику спостерігається зменшення об'єму і зниження рН сечі, що підвищує суперсатурацію СК. Результатом цього є більш висока частота формування уратних конкрементів. Збільшення об'єму сечі, ймовірно, буде відігравати важливу роль в профілактиці каменеутворення, однак сьогодні поки не проведено клінічних випробувань з вивчення цього питання.

## Лікування

### Питний режим і дієта

Найпершим лікувальним заходом при веденні пацієнтів з уратним нефролітіазом є збільшен-

ня споживання рідини – не менше 3 л, для забезпечення добового діурезу як мінімум – 2,5 л. Збільшення об'єму сечі приведе до зниження суперсатурації СК. Хоча жодних інтервенційних досліджень з вивчення ефектів від збільшення об'єму сечі у пацієнтів з уратними каменями не проводилось, учени довели, що збільшення об'єму сечі є ефективним заходом щодо зниження показника рецидивування кальціевого нефролітіазу на 40-50% (Borghi L. et al., 1996). Перевірка гіпотези, чи буде збільшення об'єму сечі без застосування олужнюючих препаратів достатнім для запобігання уратному нефролітіазу, не проводилася.

Пацієнтам з уратними каменями рекомендовано обмеження вживання білкових продуктів тваринного походження (м'яса, риби та птиці) до денної норми 0,8 г/кг/доб і заміна їх свіжими фруктами та овочами. Дотримання вищезазначеної дієти сприятиме зменшенню екскреції уратів із сечею та алкалізації сечі (Meschi T. et al., 2004). Разом із тим значимість корекції харчового раціону в профілактиці уратного нефролітіазу не була досліджена, про її ефективність порівняно з цитратною терапією даних немає.

### Медикаментозна терапія

Мета лікування уратного нефролітіазу полягає у збільшенні розчинності СК у сечі і зниженні її концентрації шляхом підвищення рН сечі. Отже, при цьому буде збільшуватися кількість розчинних уратів та зменшуватися – погано розчинної, недисоційованої СК. Слід розрізняти терапевтичні підходи у разі наявності у пацієнта каменів і потреби в їх розчиненні та ситуацію, коли конкременти відсутні, і основна мета полягає в профілактиці їх утворення. Цілодобове олужнення сечі у спробі розчинити камені можна здійснювати при застосуванні калію цитрату або бікарбонату для підтримання протягом 24 год рівня рН сечі у діапазоні між 6 і 6,5 (Pak C.Y. et al., 1986). Цитратна терапія також рекомендована пацієнтам, які проходять ударно-хвильову літотрипсію, для розчинення залишкових фрагментів після процедури. Цитрат калію можна призначати в початковій дозі 30-40 ммоль/доб і підвищувати її до 100 ммоль/доб у 2-3 прийоми. Вищі дози показані хворим з більш низьким рН сечі, особливо пацієнтам з хронічною діареєю або синдромом короткого кишечника. Обмеженням щодо застосування препаратів цієї групи є диспепсія (печія), яка частіше зустрічається у літніх людей. Іншим потенційним побічним ефектом терапії є гіперкаліємія, особливо у хворих на ЦД, пацієнтів, які приймають інгібітори ангіотензинперетворюючого ферменту, антагоністи мінералокортикоїдних рецепторів, а також в осіб зі зниженою клубочковою фільтрацією. У таких випадках необхідно вимірювати рівень калію в сироватці

крові через 2-4 тиж від початку лікування. Натрію цитрат або бікарбонат – препарати другої лінії терапії хворих на уратний нефролітіаз із непереносимістю калію цитрату або бікарбонату.

Профілактика рецидивів уратного нефролітіазу може потребувати проведення менш ніж 24-годинної алкалізації. У даному випадку рекомендовано один прийом препаратів у нічний час дозою 20-30 ммоль для досягнення pH сечі 6,5 щонайменше 1 раз на добу (Rodman J.S., 2002).

Варто заохочувати пацієнтів на початку прийому цитратних препаратів або при зміні їх дозування використовувати тест-смужки для визначення pH сечі 1 раз в день у різний час. Тестування pH сечі протягом доби може також бути корисним для оцінки кількості спожитого білка і кислот із харчових продуктів. Практичний досвід показує, що при достатньому олуженні сечі лікування нефролітіазу буде успішним, незважаючи на неспроможність обмежити споживання тваринних білків.

Інгібітор карбоангідрази ацетазоламід було запропоновано додатково призначати до стандартної олужнюючої терапії уратних каменів (Sterrett S.P. et al., 2008). Механізм його дії пов’язаний зі зменшенням поглинання бікарбонату в проксимальних канальцях і пригніченням секреції іонів водню в дистальних канальцях, що проявляється в підвищенні pH сечі. Однак чимало лікарів не впевнені та скептично ставляться до безпечності лікування цим препаратом довгостроковим курсом через виникнення серйозних побічних ефектів. Бікарбонатурія, що виникає при застосуванні ацетазоламіду, призводить до втрати калію і як результат – до гіпокаліємії, тому в такому разі показаний прийом калію цитрату. Підвищення pH сечі може підвищувати ризик утворення фосфатно-кальцієвих каменів внаслідок гіперкальціури і гіпоцитратури на фоні метаболічного ацидозу. Такі конкременти часто виявляють після прийому топірамату – інгібітора карбоангідрази, що використовується для лікування епілептичних припадків і мігрені (Welch B.J. et al., 2006). Метаболічний ацидоз і гіперкальціура, швидше за все, мають тривалий негативний вплив на мінеральну щільність кісткової тканини (Goldfarb D.S., 2011).

#### **Зменшення урикозурії**

Інгібітор КДГ алопуринол показаний пацієнтам з первинною подагрою, гіперурикемією і гіперурикозурією, однак його роль у запобіганні уратному нефролітіазу є незрозумілою. Як видно з рисунка, при досягненні підвищення pH сечі інгібування КДГ навряд чи покращить профілактику каменеутворення; з іншого боку, якщо олуження сечі не вдалося досягти, зменшення урикозурії буде недостатньо. Тому алопуринол слід призначати пацієнтам

**Швидкорозчинні шипучі таблетки  
Блемарен®**

**Для лікування,  
профілактики  
та метафілактики  
сечокам’яної  
хвороби**

**Шипучі таблетки № 80  
Блемарен®**

Для лікування і профілактики сечокам’яної хвороби

1 шипучі таблетки містить:

кислота лімонна безводна – 1197,0 мг
тринатрію цітрат безводний – 835,5 мг
кальцію гідрокарбонат – 967,5 мг

Додаткові речовини:  
лактоза, мінімус, ароматизатор лимонний, сахарин натрію, кислота адітенова, капрогол 6500

Реєстр. № UA/9419/01/01  
еспарма ГмбХ  
Сілвер 7, 39116 Магдебург  
Німеччина

esparma®  
ARZHEIMITTEL

**Оптимізує рівень pH сечі**

**Сприяє розчиненню сечокислих та змішаних конкрементів**

**Використовується для підготовки до ДЛТ**

**Дозволяє контролювати ефективність лікування за допомогою індикаторних смужок**

P. п. № UA/9419/01/01  
Інформація для професійної діяльності медичних працівників. Склад: кислота лімонна безводна 1197 мг, тринатрію цітрат безводний 835,5 мг. Лікарська форма. Таблетки шипучі. Замовник: Еспарма ГмбХ. Виробник: Альфамед Фарбл Арднейміттель ГмбХ, Хілдербранд 12, 37081 Геттінген, Німеччина. Фармакологічна група. Засоби, що сприяють розчиненню сечових конкрементів. Показання. Літотерапія уратних конкрементів у сечових шляхах і профілактика їх первинного та повторного утворення; літотерапія змішаних урато-оксалатних конкрементів; профілактика кальцій-оксалатних, олужнення сечі при проведенні цитотерапії терапії під час застосування урикозурічних препаратів, при лікуванні пацієнтів із цистиновими конкрементами, а також при нирковому канальцевому цидозі із фосфатним пітіазом; як допоміжний засіб при лікуванні гіперурикемії інгібіторами ксантиноксидази (наприклад, при подагрі); як ад’юvant у складі комбінованої симптоматичної терапії пізньої порфірії шкіри. Протипоказання. Порушення екскреторної функції нирок, ГНН, ХНН у фазі декомпенсації; гострі порушення КОР (метаболічний ацидоз), інфекції сечових шляхів, спричинені бактеріями, які розщеплюють сечовину (небезпека утворення струйних конкрементів); сувора дієзультова діста; періодичний гіпераліпідемічний параплі. Побічні ефекти. У деяких випадках можлива повна блукаючо-кішкова розлада у скільких з них пацієнтів (відригки, печія, біль у животі, метеорізм, діарея). Повна інформація міститься в інструкції для медичного застосування. Представництво в Україні: вул. Раїси Окіні, 117, м. Київ, 02002. www.esparma.com.ua

**ЗОЛОТИЙ СТАНДАРТ  
ЦИТРАТНОЇ ТЕРАПІЇ**

**esparma®**  
www.esparma.com.ua

www.mazm.com.ua  
ISSN 2311-7931

Медицинские аспекты здоровья мужчины № 2 (13)' 2014

49

із захворюваннями кишечника, в яких алкалізація не завжди може бути ефективною.

Оскільки КДГ каталізує перетворення гіпоксантину в ксантин, а ксантин в СК, прийом алопуринолу зрідка може призводити до гіперксантинуриї та формування ксантинових каменів. Звичайна доза алопуринолу становить 100-300 мг/доб, що необхідно для зменшення екскреції СК із сечею на 30-50%. Несприятливі наслідки такого лікування частіше мають місце у пацієнтів зі зниженою клубочковою фільтрацією або в осіб, які приймають тіазиди, і включають шлунково-кишкові розлади і таке потенційно небезпечне для життя ускладнення, як синдром гіперчутливості/синдром Стівенса – Джонсона. Препарат рекомбінантного ферменту урикази разбуриказа трансформує СК до більш розчинного алантойну і натепер є кращим засобом для профілактичного лікування у пацієнтів з ризиком розвитку синдрому лізису пухлини, індукованого хіміотерапією. Фебуксостат – більш новий аналог інгібітора КДГ непуринового походження, який використовується у хворих на подагру з гіперурикемією. Як і алопуринол, фебуксостат може бути ефективним у запобіганні каменеутворенню у хворих на кальцієвий нефролітіаз із гіперурикозурією (Goldfarb D.S., 2011).

### Гіперурикозурія та кальцієві камені

Гіперурикозурія, на думку вчених, виступає фактором ризику утворення кальцієвих каменів. Наявність у розчині СК знижує розчинність оксалату кальцію, і це явище отримало називу «висолювання». Даний механізм відрізняється від епітаксії, при якій один кристал слугує осередком для формування іншого. Феномен висолювання *in vitro* оксалату кальцію СК лише частково визнається доказовою медициною, оскільки не всі епідеміологічні дані свідчать,

що гіперурикозурія є фактором ризику утворення кальцієвих каменів. Так, в одному великому проспективному обсерваційному дослідженні авторам не вдалося підтвердити цей зв'язок (Curhan G.C., Taylor E.N., 2008). Разом із тим в іншому невеликому рандомізованому клінічному дослідженні встановлено, що в чоловіків з гіперурикозурією відсутність гіперкальціурії асоціювалася зі значним зниженням показника рецидивування нефролітіазу через 3 роки (Ettinger B. et al., 1986). Чи буде застосування інгібіторів КДГ мати той самий ефект у жінок або в осіб з гіперкальціурією, залишається невідомим. Інгібітори КДГ будуть корисними у пацієнтів з уратними і кальцієвими каменями з гіперурикозурією внаслідок міелопроліферативних захворювань, вроджених порушень метаболізму або гемолітичної анемії.

### Висновки

У ході досліджень вченими доведено сильний кореляційний зв'язок між ожирінням, ЦД і МС як причинами низького pH сечі і уратним нефролітіазом. Кисла реакція сечі є основним фактором ризику формування каменів із СК. На відміну від кальцієвих конкрементів, урати можна розчинити за допомогою препаратів, що олужнюють сечу (цитратів), а також лікарських засобів, які зменшують утворення СК. Основним терапевтичним підходом при веденні пацієнтів з уратним нефролітіазом є підвищення pH сечі за рахунок цитратної терапії, при цьому інгібітори КДГ слід призначати виключно за неможливості досягнення алкалізації сечі.

*Огляд підготувала Марина Малей*

*За матеріалами: T.H. Mehta, D.S. Goldfarb.  
Uric Acid Stones and Hyperuricosuria.  
Advances in Chronic Kidney Disease, Vol 19,  
No 6 (November), 2012: pp 413-418.*



## Все мужчины разные... Решение одно!

**Индивидуальный подход и диалог  
с пациентом - первый шаг успешной  
терапии эректильной дисфункции!**

### КРАТКАЯ ИНСТРУКЦИЯ по медицинскому применению препарата

СИАЛИС® 5 мг

Торговое название препарата СИАЛИС® 5 мг (CIALIS®)

Регистрационный номер: UA/7881/01/03 от 27-06-2012

Международное (непатентованное) название: Тадалафил

Лекарственная форма: Таблетки, покрытые плёночной оболочкой.

Фармакотерапевтическая группа: Средство для лечения эректильной дисфункции. Тадалафил является селективным обратимым ингибитором циклического гуанозинмонофосфата (cГМФ) – специфической фосфодиэстеразы типа 5 (ФДЕ 5). Код ATC G04B E08.

Показания: Лечение эректильной дисфункции. Лечение проявлений и симптомов доброкачественной гиперплазии предстательной железы у взрослых мужчин.

Противопоказания: Повышенная чувствительность к тадалафилу или к любому другому компоненту препарата.

Тадалафил противопоказан пациентам, принимающим органические нитраты в любой лекарственной форме.

Сиалис® противопоказан пациентам с потерей зрения одного глаза в результате неаэретальной передней ишемической оптической нейропатии (НАПОН) независимо от того, было ли это связано с предыдущим влиянием ингибиторов ФДЕ 5. Сиалис® нельзя применять пациентам в возрасте до 18 лет. Сиалис® не следует применять мужчинам с сердечными заболеваниями, для которых сексуальная активность нежелательна. Врачи должны учитывать потенциальный сердечный риск, ассоциированный с сексуальной активностью, у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями. Следующие группы пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями не были включены в клинические исследования, поэтому применение тадалафилу у них противопоказано: пациенты с инфарктом миокарда на протяжении последних 90 дней; пациенты с нестабильной стенокардией или стенокардией, возникающей во время половых актов; пациенты с сердечной недостаточностью, которая соответствует классу 2 или выше по классификации Нью-Йоркской ассоциации сердца, в течение последних 6 месяцев; пациенты с неконтролируемыми аритмиями, артериальной гипотензией (<90/50 мм ртст) или неконтролируемой гипертензией; пациенты после инсульта, произошедшего на протяжении последних 6 месяцев.

Способ применения и дозы: Для перворального применения. В случае, если предусматривается частое применение Сиалиса® (не менее двух раз в неделю), рекомендованная доза составляет 5 мг/сутки в одно и то же время.

Доброкачественная гиперплазия предстательной железы у взрослых мужчин. Для ежедневного применения рекомендованная доза составляет 5 мг/сутки в одно и то же время, независимо от приёма пищи. Для лечения взрослых мужчин с эректильной дисфункцией и проявлениями и симптомами доброкачественной гиперплазии предстательной железы рекомендованная доза для ежедневного применения составляет 5 мг/сутки в одно и то же время.

Побочные реакции: Наиболее часто отмечаемыми нежелательными явлениями были головная боль, диспепсия, боль в спине, мигрень, частота возникновения которых увеличивалась с повышением дозы Сиалиса®. Побочные реакции были краткосрочными, от лёгких до умеренно выраженных. Также частыми нежелательными эффектами являются приливы, заложенность носа, гастроэзофагальный рефлюкс, боль в конечностях.

За полной информацией обращайтесь к инструкции по медицинскому применению препарата.

Эли Лилли Восток С.А.

01004, Украина, Киев ул. Красноармейская, 9/2 оф. 15

Тел.: (044) 490 25 85 Факс: (044) 490 25 88



### КРАТКАЯ ИНСТРУКЦИЯ по медицинскому применению препарата

СИАЛИС® 20 мг

Торговое название препарата СИАЛИС® 20 мг (CIALIS®)

Регистрационный номер: UA/7881/01/01 от 04.10.2013

Международное (непатентованное) название: Тадалафил

Лекарственная форма: Таблетки, покрытые плёночной оболочкой.

Фармакотерапевтическая группа: Средство для лечения эректильной дисфункции. Тадалафил является селективным обратимым ингибитором циклического гуанозинмонофосфата (cГМФ) – специфической фосфодиэстеразы типа 5 (ФДЕ 5). Код ATC G04B E08.

Показания: Лечение эректильной дисфункции у взрослых мужчин.

Противопоказания: Повышенная чувствительность к тадалафилу или к любому другому компоненту препарата.

Тадалафил противопоказан пациентам, принимающим органические нитраты в любой лекарственной форме.

Сиалис® противопоказан пациентам с потерей зрения одного глаза в результате неаэретальной передней ишемической оптической нейропатии (НАПОН) независимо от того, было ли это связано с предыдущим влиянием ингибиторов ФДЕ 5. Сиалис® нельзя применять пациентам в возрасте до 18 лет. Сиалис® не следует применять мужчинам с сердечными заболеваниями, для которых сексуальная активность нежелательна. Врачи должны учитывать потенциальный сердечный риск, ассоциированный с сексуальной активностью, у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями. Следующие группы пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями не были включены в клинические исследования, поэтому применение тадалафилу у них противопоказано: пациенты с инфарктом миокарда на протяжении последних 90 дней; пациенты с нестабильной стенокардией или стенокардией, возникающей во время половых актов; пациенты с сердечной недостаточностью, которая соответствует классу 2 или выше по классификации Нью-Йоркской ассоциации сердца, в течение последних 6 месяцев; пациенты с неконтролируемыми аритмиями, артериальной гипотензией (<90/50 мм ртст) или неконтролируемой гипертензией; пациенты после инсульта, произошедшего на протяжении последних 6 месяцев.

Способ применения и дозы: Для перворального применения. Рекомендованная доза составляет 10 мг перед предполагаемой сексуальной активностью, независимо от приёма пищи. Пациентам, у которых тадалафил в дозе 10 мг не оказывает желаемого эффекта, можно применять дозу 20 мг. Препарат принимают не менее чем за 30 минут до предполагаемой сексуальной активности. Эффективность тадалафил сохраняется до 36 часов после приёма. Максимальная рекомендованная частота приёма – один раз в сутки.

Побочные реакции: Наиболее часто отмечаемыми нежелательными явлениями были головная боль, диспепсия, боль в спине, мигрень, частота возникновения которых увеличивалась с повышением дозы Сиалиса®. Побочные реакции были краткосрочными, от лёгких до умеренно выраженных. Также частыми нежелательными эффектами являются приливы, заложенность носа, гастроэзофагальный рефлюкс, боль в конечностях.

За полной информацией обращайтесь к инструкции по медицинскому применению препарата.

Lilly

# Систематический обзор причин и подходов к лечению вторичной эякуляторной дисфункции\*

*Мы продолжаем публикацию обзора статьи ведущего специалиста отделения урологии специализированной больницы и исследовательского центра им. короля Фейсала в Эр-Рияде (Саудовская Аравия), профессора Raouf Seiyam, посвященной распространенности вторичной эякуляторной дисфункции в общей популяции, при различной патологии, на фоне приема препаратов разных фармакологических групп, после хирургических вмешательств, а также подходам к лечению пациентов с данным нарушением в сексуальной сфере.*

## Распространенность вторичной эякуляторной дисфункции у пациентов, получающих медикаментозную терапию при других заболеваниях

Ряд психологических, гормональных и неврологических факторов и назначение соответствующего лечения могут вызывать эякуляторную дисфункцию.

У мужчин, которые обратились за медицинской помощью по поводу сексуальной дисфункции, возникновение тяжелой отсроченной эякуляции было связано с приемом серотонинергических препаратов; легкой и средней степени тяжести – с применением таковых, а также с гипогонадизмом. Прием препаратов данной группы повышал риск отсроченной эякуляции в 10 раз (Corona et al., 2006).

**Антидепрессанты.** Депрессия сама по себе оказывает значительное влияние на сексуальную жизнь больных. У мужчин с нелечебной большой или клинической депрессией расстройства эякуляции и оргазма возникают в 15-20% случаев (Kennedy et al., 1999). Кроме того, терапия антидепрессантами сопровождается развитием побочных эффектов в сексуальной сфере, нарушая процессы эякуляции и оргазма. Метаанализ исследований лиц с большой депрессией на фоне лечения антидепрессантами показал, что частота отсроченной эякуляции у них достигала 20-22% (Furukawa et al., 2001).

**Селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС).** В более ранних исследованиях сообщалось о существовании сильной свя-

зи между приемом антидепрессантов из группы СИОЗС и развитием побочных эффектов в виде нарушений половой функции (Seppala et al., 1988; Herman et al., 1990; Zajecka et al., 1991). У здоровых добровольцев единственным побочным эффектом, который свойствен индалпину, была эякуляторная дисфункция, о ней самопривольно сообщили 67% испытуемых (Seppala et al., 1988). У мужчин, получавших лечение от депрессии, задержка эякуляции и оргазмическая дисфункция были наиболее значимыми сексуальными осложнениями (Labbate et al., 1998). В результате инициации данной терапии усугубилась задержка оргазма, уменьшилось оргазмическое удовлетворение, ухудшилось общее сексуальное функционирование (Piazza et al., 1997). Распространенность оргазмической дисфункции могла повышаться до 51,2% у этой категории мужчин (Safarinejad, 2010). У пациентов, получающих монотерапию антидепрессантами, наблюдалась выраженная дисфункция в оргазмической фазе по опроснику изменений в сексуальном функционировании (Changes in Sexual Functioning Questionnaire, CSFQ) (Clayton et al., 2006). Применение флуоксетина у амбулаторных больных депрессией было связано с возникновением на фоне лечения оргазмической дисфункции в 7,8-8,3% случаев (аноргазмия и/или задержка оргазма) (Herman et al., 1990; Zajecka et al., 1991).

Вместе с тем различные СИОЗС имеют значительные различия в их негативном воздействии на сексуальную функцию. Проспективное исследование показало, что прием пароксетина вызывал более выраженную задержку оргазма и эякуляции, а также импотенцию, чем применение флуоксамина, флуоксетина или сертралина (Montejo-Gonzalez et al., 1997). Лечение пароксетином умеренной и тяжелой депрессии связано с более частым развитием аномальной эякуляции по сравнению с флуоксетином (Chouinard et al., 1999). В проспективном рандомизированном исследовании по оценке эффектов терапии мужчин с депрессией сертралин и циталопрам вызывали *de novo* оргазмическую

\* Продолжение. Начало в журнале «Медицинские аспекты здоровья мужчины», 2014, № 1.

и эякуляторную дисфункции у 18,9 и 25% пациентов соответственно после 24 нед их приема. Существенной разницы между частотой неблагоприятных сексуальных побочных эффектов у обоих препаратов не отмечено (Ekselius, von Knorring, 2001).

Особый тип эякуляторной дисфункции может быть связан с лечением препаратами не из группы СИОЗС у лиц с диагнозом большого депрессивного расстройства (Clayton et al., 2003). Так, в исследовании оценивали сексуальную функцию на фоне лечения селективным ингибитором обратного захвата норадреналина ребоксетином, СИОЗС флуоксетином и плацебо. Пациенты, получавшие ребоксетин, сообщили о болезненной эякуляции в 20% случаев, в то время как при приеме флуоксетина только у 2% больных возник данный побочный эффект.

Генетическая предрасположенность может быть основополагающим фактором для развития сексуальных побочных эффектов у лиц, получавших при депрессии СИОЗС. Генотипирование показало связь между однонуклеотидным плеоморфизмом в одном глутаматергическом (GRIA1) и серотонинергическом (SLC6A4) генах и трудностью в достижении оргазма (Perlis et al., 2009).

Побочные эффекты при приеме СИОЗС относительно эякуляции могут ослабевать или исчезать у большого числа пациентов при продолжении курса лечения (Haberfellner, Rittmannsberger, 2004). У больных, получавших СИОЗС, задержка оргазма имела место в 34,3% случаев. После 6 мес терапии 30,8% исследуемых сообщили о полной ремиссии, 15,4% – отметили заметное улучшение состояния, при этом 15,4% – продолжали страдать от выраженной задержки оргазма. Отсутствие ремиссии коррелировало с высокой степенью тяжести данного нарушения.

Назначение определенных лекарственных средств может облегчить СИОЗС-индуцированную эякуляторную дисфункцию. Использование антисеротонинергического средства ципрогептадина при флуоксетин-индуцированной анергии вызывало обратное развитие побочных эффектов, однако сопровождалось рецидивом симптомов депрессии (Feder, 1991). Добавление атипичного антидепрессанта бупропиона к СИОЗС при лечении лиц с большим депрессивным расстройством ассоциировалось со значительным улучшением оргазмической функции (Safarinejad, 2010). Терапия ингибиторами фосфодиэстеразы 5-го типа оказывала благоприятный эффект у некоторых пациентов с СИОЗС-индуцированной сексуальной дисфункцией. Участников исследования разделили на группы плацебо и приема силденафила цитрат. В результате установлено значительное улучшение эякуляции и оргазма в группе силде-

нафила (Nurnberg et al., 2003). В исследовании при участии мужчин с СИОЗС-индуцированной задержкой эякуляции у 67% из них имелась сочетанная эректильная дисфункция (ЭД) (Seidman et al., 2003). При приеме силденафила в низких дозах была купирована ЭД у большинства этих пациентов и восстановлена эякуляторная функция у трети из них. В высоких дозах препарат эффективно снижал частоту задержки эякуляции у большинства пациентов без выраженной ЭД. В другом исследовании на его участников положительно влияла коррекция уровня тестостерона (Amiaz et al., 2011). У страдающих от депрессии мужчин с низким или нормально низким уровнем тестостерона, получающих лечение серотонинергическими антидепрессантами, применение экзогенного тестостерона было связано со значительным улучшением эякуляторной способности.

**Другие антидепрессанты.** Подобно СИОЗС, прием трициклических антидепрессантов и ингибиторов моноамиоксидазы связан с возникновением выраженных побочных эффектов относительно сексуальной функции у пациентов, получающих лечение от депрессии. Так, в двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании применение имипрамина и фенэлзина ассоциировалось с высокой частотой неблагоприятных изменений в половой функции, особенно нарушений оргазма и эякуляции (Harrison et al., 1986). Был изучен риск воспринимаемого уменьшения объема эякулята (*perceived ejaculatory volume reduction, PEVR*) легкой, средней и тяжелой степени тяжести при приеме различных лекарственных средств. PEVR легкой степени наблюдалось при использовании валпроевой кислоты и СИОЗС. Прием последних, наряду с бензодиазепинами, также сопровождался умеренным PEVR (Corona et al., 2011).

Болезненная эякуляция на фоне терапии имипрамином и кломипрамином была описана у четырех пациентов. Такое расстройство возникло у всех этих мужчин в течение первых 3 нед лечения и исчезло через несколько дней при снижении дозировки трициклических антидепрессантов или их отмене (Aizenberg et al., 1991). Прием дезипримина был связан с ангедонической эякуляцией (семязвержением без оргазма) (Rosenbaum, Pollack, 1988).

Лечение депрессии альтернативными препаратами может ассоциироваться с меньшим количеством побочных эффектов относительно сексуальной функции (Coleman et al., 2001). При сравнении распространенности сексуальной дисфункции у мужчин, принимавших СИОЗС, бензодиазепины или препараты не из группы СИОЗС, выявлен в семь раз повышенный риск отсроченной эякуляции при применении СИОЗС (Corona et al., 2009).

В рандомизированном двойном слепом исследовании пациентам с рецидивирующим большиным депрессивным расстройством назначали бупропион, флуоксетин или плацебо в течение 8 нед (Coleman et al., 2001). Бупропион и флуоксетин были одинаково эффективны и хорошо переносились. Бупропион, однако, реже вызывал половую дисфункцию и мог оказаться полезным для купирования депрессии у пациентов, обеспокоенных своими сексуальными возможностями.

Другим антидепрессантом, который реже вызывает нарушения в сексуальной сфере, является нефазодон, воздействующий как на адренергические, так и на серотонинергические рецепторы (Ferguson et al., 2001). Пациенты, излеченные от сексуальной дисфункции (эякуляторных и/или оргазмических расстройств), которая была индуцирована терапией сертралином, были рандомизированы в группы повторного лечения сертралином и нефазодоном в двойном слепом исследовании. В группе сертралина значительно большее количество (76%) пациентов испытали повторное появление сексуальной дисфункции, нежели в группе нефазодона (26%). Вместе с тем назначение нефазодона ограничено из-за его гепатотоксичности (Stewart, 2002).

**Нейролептики.** О связи между приемом антипсихотических препаратов и развитием сексуальной дисфункции идет речь в ряде исследований. Поперечное исследование при участии пациентов с установленным диагнозом шизофрении или шизоаффективного расстройства на юго-востоке Англии показало, что подавляющее большинство (96,4%) больных получали, по меньшей мере, один нейролептик в предыдущие 6 мес. Распространенность нарушений оргазма среди мужчин составила 31% по сравнению с 17% в общей популяции (Harley et al., 2010). При изучении частоты сексуальной дисфункции у лиц с шизофренией на фоне антипсихотической терапии установлено, что проблемы с эякуляцией отмечены в 64,2% случаев, ретардированная эякуляция – в 63,6% (Uscok et al., 2007).

Аналогичное исследование сексуальной дисфункции у молодых людей с шизофренией, получавших нейролептиков, свидетельствовало, что у них значительно чаще встречалась как отсроченная эякуляция (21,7%), так и анэякуляция (26,1%) по сравнению с группой контроля (0,0 и 3,8% соответственно) (Fortier et al., 2003). Лечение тиоридазином было связано с возникновением трудностей в сексуальной жизни в 60% случаев (Kotin et al., 1976). Эякуляторные расстройства были наиболее частым побочным эффектом; треть этих пациентов испытала ретроградную эякуляцию. Лечение другими боль-

шими транквилизаторами ассоциировалось с развитием ретроградной эякуляции.

Некоторые нейролептики могут оказывать менее выраженное влияние на половую функцию. При назначении клозапина больным шизофренией отмечены более высокие показатели по шкале оценки половой функции в доменах оргазма по сравнению с классическими антипсихотиками (Aizenberg et al., 2001). В исследовании рассматривался вопрос о том, сама шизофрения или все же ее лечение негативно отражается на сексуальной функции. Авторы пришли к выводу, что в то время как шизофрения неблагоприятно сказывается на сексуальном желании, именно терапия нейролептиками была связана с нарушениями эрекции, оргазма и сексуальной удовлетворенности (Aizenberg et al., 1995).

В ходе исследований были изучены базовые механизмы, посредством которых нейролептики вызывают сексуальную дисфункцию. В нескольких исследованиях развитие сексуальной дисфункции у мужчин объясняли повышенным уровнем пролактина. Повышение концентрации сывороточного пролактина у больных шизофренией при проведении антипсихотической терапии коррелировало с оргазмической дисфункцией (Rettenbacher et al., 2010). Среди пациентов, получавших пролактин-повышающие и пролактин-снижающие нейролептики, эякуляторная дисфункция возникала в группе мужчин, принимавших препараты, повышающие уровень пролактина (Knegtering et al., 2008).

Арипипразол является антипсихотическим средством, прием которого связан со снижением уровня пролактина при индуцированной нейролептиками гиперпролактинемии (Mir et al., 2008). У пациентов после включения в схему лечения арипипразола наблюдалось значительное снижение частоты расстройств эякуляции. В другом испытании корреляции между повышенным уровнем пролактина и вызванной антипсихотическими препаратами сексуальной дисфункцией не было обнаружено (Westheide et al., 2008).

**Наркотические вещества.** Наркотическая или алкогольная зависимость связана с сексуальной дисфункцией, в частности с нарушением эякуляции, при этом данный эффект может быть обратимым. Среди австралийцев в возрасте 16-64 лет проводили телефонный опрос касательно употребления каннабиса и его влияния на сексуальную функцию (Smith et al., 2010). Ежедневное употребление каннабиса по сравнению с отсутствием такого ассоциировалось со значительным повышением распространенности у этих мужчин неспособности достичь оргазма (слишком быстрым либо слишком медленным достижением его). У мужчин, зависимых от геориона, в возрасте 22-50 лет на фоне терапии

метадоном не менее 3 мес показатель ингибиции эякуляции снизился с 24,5 до 6,9% (Zhang et al., 2011).

Лечение самой наркотической зависимости может быть связано со специфическим негативным влиянием на сексуальную функцию. Назначение метадона лицам с опиоидной зависимостью сопряжено с возникновением оргазмической дисфункции, которая зависит от его дозы (Brown et al., 2005). Интересен факт, что эндогенные опиоиды могут играть определенную роль в подавлении оргазма. У здоровых добровольцев оргазм был более интенсивным и более частым в группе, получавшей антагонист опиоидных рецепторов налтрексон, по сравнению с плацебо (Sathe et al., 2001).

Подобным образом с сексуальной дисфункцией связана алкогольная зависимость. Так, у мужчин, проходивших амбулаторное лечение по специальной программе борьбы с алкоголизмом, отмечена корреляция между количеством, частотой и продолжительностью потребления алкоголя и сексуальной дисфункцией (Mandell, Miller, 1983). При злоупотреблении алкоголем 59% пациентов сообщили об ЭД, 48% – о неспособности к эякуляции; 84,4% мужчин испытали, по крайней мере, один из видов сексуальной дисфункции.

**Другие лекарственные средства.** К другим препаратам, прием которых связан с повышенным риском развития эякуляторной дисфункции, относятся гипотензивные средства, препараты для лечения эпилепсии, промышленные химические вещества, гормоны.

В проспективном исследовании несколько антигипертензивных средств были изучены на предмет развития побочных эффектов в виде сексуальных расстройств и гормональных нарушений (Suzuki et al., 1988). При краткосрочном лечении (1-4 нед) прием трихлорметиазида, атенолола и медленно высвобождающегося нифедипина (но не каптоприла) вызывал сексуальную дисфункцию, включая проблемы с эякуляцией. Сывороточные уровни как тестостерона, так и фолликулостимулирующего гормона были значительно снижены, в то время как концентрация эстрадиола у больных, принимавших атенолол, была несколько повышена. После одного года терапии только в группе пациентов, получавших атенолол, наблюдалась сексуальная дисфункция и незначительное снижение сывороточного уровня тестостерона (Suzuki et al., 1988). Лечение тиазидными диуретиками у мужчин с умеренной артериальной гипертензией в возрасте от 35 до 70 лет было связано с гораздо большими трудностями с эякуляцией (Chang et al., 1991). Имеются сообщения, что прием лабеталола, который блокирует  $\alpha_1$ - и  $\beta$ -адренорецепторы, сопровождался нарушениями эякуляции у некоторых пациентов

при лечении умеренной и тяжелой эссенциальной гипертензии (O'Meara, White, 1988). PEVR легкой степени было связано с приемом  $\alpha$ -адреноблокаторов, ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента и блокаторов рецепторов ангиотензина (Corona et al., 2011).

Противоэpileптический препарат габапентин, назначаемый для лечения нейропатической боли, судорог и биполярного расстройства, вызывал задержку оргазма у пожилых пациентов мужского пола, и такое действие зависело от дозы (Perloff et al., 2011).

Применение некоторых химических веществ ассоциировалось с эякуляторной дисфункцией. При длительном контакте на производстве с бисфенолом А, химическим веществом, используемым при изготовлении потребительских товаров из поликарбоната, у работников имела место сексуальная дисфункция, в т.ч. снижение силы эякуляции (Li et al., 2010). По сравнению с контрольной группой у этих мужчин риск эякуляторных нарушений был значительно выше.

Андрогендепривационная терапия при раке предстательной железы чаще была связана с полным отсутствием эякуляции (Corona et al., 2011).

### У пациентов с ЭД или гормональными расстройствами

Учеными уже давно доказана связь сексуальной и гормональной дисфункций. В механизм развития данных нарушений вовлечены тиреоидные гормоны, тестостерон и пролактин. В группе гетеросексуальных мужчин, которые впервые обратились к андрологу или сексологу по причине ЭД, гипогонадизм, сахарный диабет, тяжелая ЭД, гипоактивное сексуальное желание как у самих пациентов, так и у их партнерш независимо ассоциировались с PEVR (Corona et al., 2011). Прогрессирующее увеличение тяжести PEVR коррелировало с более высоким уровнем глюкозы и более низким уровнем тестостерона в плазме крови. Андрогендепривационная терапия чаще была связана с полным отсутствием эякуляции (анэякуляцией).

Было установлено, что уровень тестостерона сказывается на времени наступления эякуляции и оргазма. У здоровых добровольцев фармакологически индуцированный гипогонадизм был связан с ослаблением оргазмической функции, которая нормализовалась после назначения заместительной терапии андрогенами (Schmidt et al., 2009). Уровни свободного тестостерона и глобулина, связывающего половые гормоны, достоверно коррелировали с доменом оргазмической дисфункции в опроснике Международного индекса эректильной функции (International Index of Erectile Function, IIEF) после поправки на возраст (Ahn et al., 2002). В последовательной серии пациентов мужско-

го пола с сексуальной дисфункцией распространенность преждевременной и отсроченной эякуляции составляла 25,9 и 4,4% соответственно. У пожилых мужчин со сниженной концентрацией общего и свободного тестостерона имела место отсроченная эякуляция. У лиц с преждевременной эякуляцией отмечена самая низкая (12%), а с отсроченной эякуляцией самая высокая (26%) частота гипогонадизма (Corona et al., 2008). При лечении больных с гипогонадизмом с помощью геля тестостерона улучшились параметры по шкале оценки эякуляторной функции (трудности в наступлении и объем) (Khera et al., 2011).

В литературе имеются сообщения о корреляции метаболического синдрома и эякуляторной дисфункции. Например, в датском исследовании, в котором изучали связь ожирения с сексуальной дисфункцией, у мужчин, страдающих ожирением, и у лиц с существенно увеличенной окружностью талии, как правило, наблюдалась аноргазмия (Christensen et al., 2011). У мужчин с патологическим ожирением, перенесших шунтирование желудка, выявлялись более низкие по сравнению с нормой показатели по всем доменам краткого опросника по оценке половой функции (Brief Sexual Function Inventory, BSFI). При послеоперационном наблюдении в среднем на протяжении 19 мес показатели, характеризующие эякуляторную функцию, улучшились. По степени потери веса можно было независимо прогнозировать уровень улучшения параметров во всех BSFI-доменах. После потери лишнего веса в среднем на 67% данные по опроснику BSFI приблизились к нормативным значениям (Dallal et al., 2008). Прием варденафила при лечении ЭД у пациентов с метаболическим синдромом ассоциировался с повышением уровня достижения эякуляции в 71,3% случаев против 44% – в группе плацебо (Schneider et al., 2011).

Известно, что гиперпролактинемия у мужчин индуцирует различные типы сексуальной дисфункции. В институте Мастерса и Джонсон (США) 136 пациентов, получавших лечение по поводу импотенции, неспособности достичь эякуляции и ингибиранного сексуального желания, прошли скрининг по выявлению эндокринной патологии. У 11 (8,1%) мужчин была диагностирована гиперпролактинемия (Schwartz et al., 1982). Сывороточный уровень пролактина был проанализирован у пациентов с идиопатической сексуальной дисфункцией, в результате чего гиперпролактинемия была обнаружена в 3% случаев. Легкая гиперпролактинемия наблюдалась у 10% мужчин при преждевременной эякуляции, при этом уровень пролактина в сыворотке крови был нормальным у лиц, жалующихся на наличие эякуляции без оргазма (Buvat et al., 1985). Высокий уро-

вень пролактина может вызывать сексуальную дисфункцию, связанную с приемом СИОЗС. В группе пациентов с сексуальной дисфункцией более высокий уровень пролактина наблюдался исключительно у мужчин, принимавших СИОЗС (Corona et al., 2009).

Гормоны щитовидной железы являются еще одним фактором, влияющим на сексуальную функцию. В проспективном исследовании авторы оценивали распространенность сексуальной дисфункции у пациентов с гипер- и гипотиреозом, а также возможность их разрешения после нормализации уровня тиреоидных гормонов (Carani et al., 2005). У мужчин с гипертиреозом частота отсроченной эякуляции составила 2,9%, тогда как при гипотиреозе распространенность гипоактивного сексуального желания, отсроченной эякуляции и ЭД достигала 64,3%. Отсроченная эякуляция у пациентов с гипотиреозом была связана либо с гипоактивным сексуальным желанием, либо с ЭД. После нормализации уровней тиреоидных гормонов у больных с гипотиреозом отсроченная эякуляция была купирована у половины пролеченных мужчин.

В нескольких исследованиях сообщалось о встречаемости эякуляторной дисфункции среди пациентов, проходящих терапию нарушений в сексуальной сфере. При изучении последовательных серий пациентов мужского пола с сексуальной дисфункцией было установлено, что распространенность отсроченной эякуляции составила 6,8%. При этом она была легкой и средней степени тяжести в 5% случаев, тяжелой или в комбинации с анэякуляцией – в 1,8% (Corona et al., 2009). Высокий риск отсроченной эякуляции наблюдался у больных, принимавших СИОЗС, а также антидепрессанты, не относящиеся к группе СИОЗС.

Метаанализ 28 исследований по оценке эффектов от терапии ЭД тадалафилом показал, что только 42,2% пациентов сообщили о нормальной эякуляторной функции, 35,6% – о нормальном оргазме, независимо от тяжести ЭД (Paduch et al., 2012). Частота эякуляторной и оргазмической дисфункций возрастила с повышением степени тяжести ЭД. Была отмечена диссоциация между наступлением эякуляции и оргазма у некоторых пациентов. Слабое ощущение оргазма имело место у 15,6% пациентов с нормальной эякуляторной функцией, в то время как у 5,2% лиц с нормальным оргазмом наблюдалось ухудшение эякуляторной функции. Факторы риска эякуляторной и оргазмической дисфункций включали кардиомиопатию, сердечную недостаточность, применение нейролептиков, СИОЗС и трициклических антидепрессантов.

По данным обзора случайно выбранных членов Американской ассоциации преподавателей, консультантов и терапевтов по проблемам

сексуальных взаимоотношений, на долю ингибиранной эякуляции приходилось 5% от количества пациентов, обслуживаемых у врача за определенный период (Kilmann et al., 1986). У мужчин, консультируемых по поводу сексуальной дисфункции, относительные факторы риска, включая менопаузальные симптомы, заболевание партнерши, негативно влияющее на сексуальную активность, снижение у нее сексуального желания и климакс, были значительно и независимо связаны с отсроченной эякуляцией (Sogona et al., 2006).

### **Психофизиологические факторы у мужчин с ингибиционной эякуляторной дисфункцией**

В отсутствие четкой органической причины эякуляторной дисфункции могут быть идентифицированы определенные психологические, поведенческие и социальные факторы риска ее развития. В исследовании (Corty, 2008) изучали воспринимаемую задержку эякуляции у добровольцев при сексуальной активности как с различными партнершами, так и во время мастурбации. Не отмечено никакой разницы во времени наступления эякуляции при партнерских сексуальных отношениях, при этом при мастурбации семязвержение происходило быстрее.

У мужчин с ингибиранной эякуляцией при отсутствии очевидной соматической причины может часто возникать угнетение сексуально-го возбуждения. Во время психосексуальной стимуляции в условиях лаборатории у мужчин с ингибиционной эякуляцией были выявлены самые низкие уровни сексуального возбуждения по сравнению с группой контроля (Rowland et al., 2004). У мужчин с пожизненной отсроченной эякуляцией отмечены: значительно более высокая мастурбационная активность во время периода пребывания в браке, более низкая частота ночных семязвержений, более длительное латентное время интравагинальной эякуляции, более низкие оценки по доменам оргастической удовлетворенности и удовлетворенности сексуальной жизнью в целом, большее количество баллов по шкале тревоги и депрессии по сравнению с контрольной группой (Abdel-Hamid, El Saleh, 2011).

К другим психосоциальным факторам, часто выявляемым у мужчин с ингибиционной эякуляцией, относят более низкий уровень удовлетворенности взаимоотношениями, более высокий уровень дистресса, большее количество проблем, связанных со здоровьем, более низкую субъективную оценку сексуального возбуждения, несмотря на наличие высокого показателя качества эрекции при различных ситуациях (Rowland et al., 2005).

Функциональные нарушения головного мозга и их лечение могут быть связаны с эякулятор-

ной и оргазмической дисфункциями. Нелеченная депрессия сама по себе, как было показано, может вызывать сексуальную дисфункцию. У нелеченных мужчин с большим депрессивным расстройством диагностирована высокая частота сексуальной дисфункции, включая оргазмическую. Множественный линейный регрессионный анализ показал, что статус депрессии, а не уровень андрогенов, был основным фактором, влияющим на сексуальную функцию (Rizvi et al., 2010). У пожилых мужчин, которые не нуждаются в посторонней помощи, хроническая тревога и депрессия были напрямую связанны с анергазмиеи (Christensen et al., 2011). У амбулаторных и госпитализированных больных шизофренией выявлены расстройства оргазма (Acuna et al., 2010).

### **У пациентов с инфекцией/воспалением мочевыводящих путей**

Существуют сообщения об ассоциации эякуляторной дисфункции с воспалением мочевыводящих путей ввиду различных причин. Вместе с тем уже давно известно о тесной связи хронического простатита/синдрома хронической тазовой боли, эякуляторной боли и инфекций мочевыводящих путей, особенно рецидивирующей инфекции (Daniels et al., 2007). Пациенты с признаками воспаления простаты, но без инфекции, отмечали нарушение эякуляции в 67,7% случаев, т.е. даже чаще, чем ЭД (30,2%). Гемоспермия наблюдалась в 20,8% случаев (Tuncel et al., 2006). Хронический бактериальный простатит мог сопровождаться эякуляторной болью и гематоспермией, выраженност которых значительно уменьшалась после антибактериальной терапии (Magri et al., 2011). В группе пациентов, обращающихся в клинику по поводу бесплодия, с установленным клинически диагнозом инфекции дополнительных мужских половых желез с/без аномальных результатов трансректального УЗИ болезненная эякуляция обнаруживалась в 36% случаев. Она была более распространена у пациентов с положительными результатами УЗИ (57%) по сравнению с отрицательными (30%) и у здоровых мужчин (5%) (La Vignera et al., 2012).

Специфические инфекции могут приводить к эякуляторной дисфункции в эндемичных регионах. Так, инфекция, вызванная *Schistosoma hematobium*, была связана с инфекциями, передающимися половым путем, в группе мужчин, проживающих в эндемической местности. Болезненная эякуляция возникала у 15% мужчин, ее частота снижалась через месяц после лечения инфекций, передающихся половым путем; полное ее исчезновение наблюдалось через 6 мес после терапии шистосомоза (Leutscher et al., 2008).

### У пациентов с неврологическими заболеваниями

Заболевания функционального или органического характера, которые затрагивают головной и спинной мозг, могут привести к возникновению эякуляторной дисфункции в зависимости от уровня поражения и степени тяжести патологии.

В постинсультном периоде 45,9–64,5% пациентов в стабильном состоянии с сохранением способности к самообслуживанию или с легкой формой несостоятельности отметили ухудшение либо отсутствие эякуляции (Cheung, 2002; Tamam et al., 2008). Сторона поражения полуспарий не влияла на эякуляцию (Tamam et al., 2008). Фокальная эпилепсия коррелировала с оргазмической дисфункцией у 15% больных (Kuba et al., 2006). В этой группе лиц на фоне лечения карбамазепином наблюдалось значительное снижение уровня дегидроэпиандростерона сульфата.

Рассеянный склероз связан с развитием ЭД (63,2%), эякуляторной и/или оргазмической дисфункции (50%) и снижением либido (39,5%) (Zorzon et al., 1999). В популяционном исследовании мужчины с рассеянным склерозом сообщали о проблемах при мастурбации, трудностях в достижении вагинальных оргазмов, наличии ретардированной и преждевременной эякуляции (Redelman, 2009).

У пациентов с повреждением спинного мозга в постшоковом периоде эякуляторная функция была сохранена у всех мужчин с уровнем поражения ниже T12 и с положительным промежностным симпатическим кожным ответом (Tas et al., 2007). Способность к достижению оргазма была изучена в условиях лаборатории у пациентов с повреждением спинного мозга, способных к самостимуляции, и у здоровых мужчин. В ответ на визуальную эротическую стимуляцию оргазма смогли достичь 50% мужчин исследуемой

группы и 100% – контрольной. Пациенты с неполным повреждением спинного мозга чаще достигали оргазма, чем с полным его поражением или с полной дисфункцией нижних двигательных нейронов с повреждением их крестцовых сегментов. В ходе исследования Sipski et al. (2006) было отмечено отсутствие связи между наличием оргазма и эякуляции. Врожденные аномалии, влияющие на нижний сегмент спинного мозга, ассоциировались с более низкой степенью тяжести эякуляторной дисфункции. У молодых пациентов мужского пола с расщелиной позвоночника (spina bifida) положительные показатели эякуляции и оргазма составили 88 и 65% соответственно. Наступление оргазма коррелировало с приятными тактильными ощущениями при дотрагивании к пенису (Shiomi et al., 2006). Повреждение периферийных нервов может привести к нарушениям эякуляции и оргазма. В исследовании когорты мужчин с сахарным диабетом 1-го типа 20% из них сообщили о нарушении эякуляторной функции (Penson et al., 2009). Отсутствие бульбокавернозного рефлекса было обнаружено у 22% пациентов с первичной абсолютной аноргазмиеей (Brindley, Gillan, 1982). Интересным представляется то, что одно неврологическое заболевание оказывало положительное влияние на сексуальную функцию. По сравнению с контрольной группой мужчины с болезнью Паркинсона более легко могли достичь оргазма (Celicelik et al., 2008).

*Обзор подготовила Марина Малей*

*По материалам: R. Seyam. A systematic review of the correlates and management of nonpremature ejaculatory dysfunction in heterosexual men. Ther Adv Urol (2013) 5(5) 254-297.*

*Продолжение в следующем номере*

## ЗАПИСНАЯ КНИЖКА

### Вельмишановні колеги! Увага!

Від імені Спілки онкоурологів України, Національного інституту раку хочемо звернути вашу увагу, що дату проведення VI щорічної Міжнародної науково-практичної конференції «Досягнення та перспективи в онкоурології, пластичній та реконструктивній хірургії сечовивідних шляхів» перенесено на 24–26 квітня 2015 р. Нагадуємо, що вона буде проходити в Києві. Прийом тез доповідей та реєстрація поновлюються.

Метою конференції є показ останніх досягнень в онкоурології, пластичній та рекон-

структивній урології, а також у діагностиці й лікуванні захворювань міхурово-уретрального сегмента.

Дотримуючись традицій наших попередніх конференцій, ми прагнемо забезпечити високий освітній рівень заходу, який дасть змогу вам обмінятися інноваційними ідеями, знаннями та досвідом. Це сприятиме підвищенню кваліфікації учасників та позитивним змінам у щоденній клінічній практиці.

*Оргкомітет*

# Клинические особенности онихомикозов различной этиологии\*

Я.Ф. Кутасевич, д.мед.н., профессор, заведующая отделом; И.А. Олейник, д.мед.н.

Отдел дерматологии, инфекционных и паразитарных заболеваний кожи ГУ «Институт дерматологии и венерологии НАМН Украины», г. Харьков

**О**нихомикозы составляют значительную часть патологии ногтей. По данным проекта «Ахиллес», онихомикозы составляют 20% от всех заболеваний ногтей [1]. При этом у пожилых людей, страдающих различными патологическими изменениями ногтевых пластин, в 50% случаев они обусловлены онихомикозами. Это заболевание существенно ухудшает качество жизни больного, поскольку приводит к деструкции ногтей, зачастую обезображивающей их, к болевым ощущениям различной интенсивности, социально-психологическим стрессам, вызывает чувство беспокойства, тревоги и депрессию.

Сбор данных об этиологии онихомикозов почти всегда представляет трудности, связанные с лабораторной диагностикой грибковых инфекций. У значительной части пациентов с онихомикозом с микроскопически подтвержденным диагнозом не удается выделить культуру гриба.

Известные возбудители онихомикозов принято делить на три группы: дерматофиты, дрожжеподобные грибы рода *Candida* и плесневые грибы.

По нашим данным, дерматофитный онихомикоз составляет до 83% всех инфекционных поражений ногтей стоп и более 50% — ногтей кистей. При этом главным возбудителем *tinea unguium* (дерматофитных онихомикозов) является *Trichophyton rubrum* — 69% онихомикозов. Его особенностью является способность распространяться лимфогенным путем. Источником такого распространения, по-видимому, служит ногтевое ложе, которое почти всегда поражается при руброфитии ногтевых пластинок.

Всегда считалось, что *Trichophyton mentagrophytes var. interdigitale*, возбудитель эпидермофитии стоп, поражает лишь кожу стоп и ногти на ногах. Однако недавно появились сообщения о поражении этим грибком кистей, включая ногти. На долю *T. mentagrophytes var. interdigitale* в настоящее время приходится 10-12% всех дерматофитных онихомикозов. Остальные дерматофиты вызывают от 3 до 5% онихомикозов. Из них наиболее часто возбудителем грибковой инфекции является *Epidermophyton floccosum* (2-3% всех онихомикозов) [2].

Из более чем 80 видов широко распространенных в природе и условно-патогенных грибов рода *Candida* наибольшее значение в патологии ногтей имеет *C. albicans* (90% всех поражений кандидами), *C. tropicalis* и *C. crusei*. Это обычные сапрофиты кожи и ее придатков. Их выделяют из-под ногтевых пространств у 69% здоровых людей в возрасте 20-30 лет. Переход этих грибов из сапрофитного состояния в паразитическое происходит тогда, когда их относительная патогенность возрастает в 26-160 раз. Первичные кандидозные онихии выявляют у 3,3-12,3% больных, однако следует помнить, что онихомикоз на руках в 40% случаев вызывают именно грибы рода *Candida* [3].

Постоянно накапливаются данные о недерматофитных возбудителях онихомикозов. Уступая дерматофитам по патогенности, эти грибы гораздо шире распространены в природе. Истинную распространенность онихомикозов, вызванных плесневыми грибами, установить довольно трудно. Основными условиями, позволяющими приписать выделенным плесневым грибам патогенные свойства, Г.И. Сукилин и В.М. Рукавишникова (1997) предлагают считать:

\* Клінічна імунологія. Алергологія. Інфектологія, 2012, № 1.

- отсутствие роста дерматофитов и дрожжеподобных грибов на селективной дерматофитной среде;
- повторное выделение одной и той же культуры плесневого гриба из разных участков пораженных ногтевых пластин;
- обнаружение элементов плесневого гриба при гистологическом исследовании.

К перечисленным условиям мы считаем необходимым добавить также особенности клиники поражения ногтей плесневыми грибами, приведенные ниже.

Возрастающее значение в этиологии онихомикозов приобретает смешанная инфекция. Так, кандидозные онихомикозы в 21-45% случаев являются вторичными, поражая дистрофически измененные ногти или внедряясь в «туннели», проделанные в ногтях дерматофитами. Онихомикозы, обусловленные недерматофитными плесенями, в 47% случаев ассоциируются с дерматофитами [2]. Имеются также сообщения о смешанных плеснево-дрожжевых, дрожжевых и даже плесневых инфекциях. Появились данные о смешанных дерматофитно-бактериальных и дерматофитно-вирусных онихомикозах [3].

#### **Предрасполагающими факторами развития онихомикозов являются:**

- нарушения периферического кровообращения;
- интеркуррентные заболевания (онкопатология, нарушение обмена веществ, эндокринопатия и др.);
- пожилой возраст;
- травмы ногтей;
- первичные и вторичные иммунодефицитные состояния.

Эти факторы важны также для дерматофитов. Что же касается таких возбудителей, как дрожжеподобные и плесневые грибы, то исходное нарушение ногтевой пластиинки, вызванное тем или иным фактором (травмой, поражением ногтей при перечисленных ранее дерматозах – псориазе, красном плоском лишае, экземе), играет чрезвычайно важную роль в патогенезе заболевания. Поэтому при установлении диагноза онихомикоза очень важными являются две стороны вопроса:

- обнаружение возбудителя и правильная оценка его этиологической роли, особенно если возбудителями являются недерматофиты;
- учет всех патогенетических факторов, устранение которых предотвращает развитие рецидивов заболевания, способствует полной санации.

Грибы вызывают заболевания, попадая в пластиинку, ложе, матрикс и проксимальный валик ногтя. Чаще всего они внедряются в ноготь из-под дистального или латерально-

го края ногтевой пластиинки. Так возникает *дистально-латеральная форма онихомикозов*. Из-под латерального и дистального краев ногтевой пластиинки грибы попадают в ложе ногтя. Оказавшись в ногтевом ложе, они распространяются в проксимальном направлении. Возникает *проксимальная подногтевая форма онихомикозов*. Ногтевое ложе в ответ на внедрение гриба отвечает пролиферацией эпидермиса, что в конечном итоге приводит к нарушению соединения ложа с пластиинкой ногтя. Заболевание переходит в новую форму – *тотальный дистрофический онихомикоз*. *T. mentagrophytes* является наиболее агрессивным среди всех возбудителей онихомикозов, поэтому он может непосредственно разрушать пластиинку ногтя перфорирующими гифами. Так возникает *поверхностный белый онихомикоз*.

На основании знаний патогенеза в 1972 г. Zaias предложил *при классификации онихомикозов выделять четыре формы*:

- дистально-латеральную подногтевую;
- поверхностную белую;
- проксимальную подногтевую;
- тотальную дистрофическую.

Для установления диагноза «онихомикоз» необходимо знание клинико-эпидемиологических особенностей онихомикозов, вызываемых различными возбудителями [5].

Так, например, при поражении ногтевых пластиинок дерматофитами (рис. 1), возникающем, как правило, в сочетании с поражением кожи кистей и стоп, чаще страдают ногтевые пластиинки стоп; в основном, это множественное поражение, дистально-латеральная форма, при этом ногтевые валики в процесс не вовлекаются.



**Рис. 1. Онихомикоз стоп, вызванный *T. rubrum***

В отличие от микозов, вызванных дерматофитами и дрожжеподобными грибами, плесневым микозам не свойственно сочетанное поражение кожи и ногтей – поражаются или только кожа, или только ногти. Отмечается изолированное поражение ногтевых пластиинок при интактной

коже. В начале заболевания наблюдается только изменение цвета ногтевой пластиинки; как правило, это проксимально-подногтевая форма. У пожилых людей ногтевые пластиинки уплотняются, а у молодых – размягчаются. При поражении ногтевых пластинок плесенями имеется склонность к формированию подногтевых гранулем (рис. 2).



Рис. 2. Онихомикоз стоп, вызванный плесневыми грибами *Scopulariopsis*

Вторую после дерматофитий по численности и значимости группу поражений ногтей составляют **кандинозные поражения**. Из 196 видов широко распространенных в природе условно-патогенных грибов рода *Candida* наибольшее значение в патологии кожи и ногтей имеют обычные сапрофиты кожи и ее придатков – *C. albicans*, *C. tropicalis*, *C. crusei*.

Проведенными исследованиями установлено, что у здоровых людей не удается вызвать кандинозные онихии и паронихии, помещая суспензию грибов рода *Candida* в подногтевые и оклоногтевые пространства. Переход грибов из сапрофитического состояния в паразитическое – кандиносительства в кандиноз – происходит при неполноценности неспецифических и специфических факторов защиты, когда относительная патогенность грибов возрастает в 26–160 раз. Важную роль в возникновении заболевания играют трофические нарушения, обусловленные нервно-сосудистой патологией. Кандинозные онихии и паронихии наблюдаются у 50–70% больных, страдающих сосудистыми спазмами, озноблениями, болезнью Рейно [3].

При ряде дерматозов происходит суперинфекцирование очагов поражения грибами рода *Candida* в результате снижения иммунологической резистентности. Грибы обнаруживаются у 25–43% больных экземой, атопическим дерматитом, красным плоским лишаем, пузырчаткой, кожными опухолями. Они отягощают

основной патологический процесс и являются причиной развития резистентности к лечению, аллергических осложнений, лекарственной непереносимости, гиперкератотических и язвенных образований.

**В последние годы все чаще отмечается наслаждение грибов рода *Candida* при длительном применении искусственных ногтей.**

Кандидозные паронихии у женщин возникают в три раза чаще. Обычно поражаются ногтевые валики пальцев кистей (70%). Вначале частично или полностью нарушается целостность надногтевой кожи (эпонихий), затем она исчезает вовсе. Задний и заднебоковой валики отекают, краснеют, возникает воспалительный, подушкообразно нависающий над ногтем валик, что сопровождается незначительным зудом и болезненностью. Характерно отсутствие отделяемого при надавливании. Поверхность оклоногтевых валиков покрывается серовато-беловатыми чешуйками.

Иногда паронихии приобретают хроническое течение с рецидивами и ремиссиями. В подобных случаях изменяются ногтевые пластины – они приобретают коричневатую окраску, крошатся, отделяются от ложа и имеют как бы срезанные края. Ногтевые пластиинки при кандинозных онихиях имеют поперечные, волнообразно расположенные борозды, появляющиеся у основания ногтя со стороны лунки (рис. 3).



Рис. 3. Онихомикоз кистей, вызванный *C. albicans*

**Лечение онихомикозов** – уже сегодня вполне реальная задача. Оптимальным методом лечения является комбинированная терапия, включающая системные антимикотики, удаление пораженной части ногтевой пластины онихолитическим средством с последующим наружным применением противогрибковых препаратов (рис. 4).

**Комбинированная терапия оказалась эффективнее монотерапии системными препаратами [6].**

Наружное лечение без использования системных антимикотиков состоит из удаления пораженной части ногтевой пластиинки и аппли-

**ПОСТУПЛЕНИЕ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ  
В НОГТЕВУЮ ПЛАСТИНУ  
ПРИ КОМБИНИРОВАННОЙ ТЕРАПИИ**

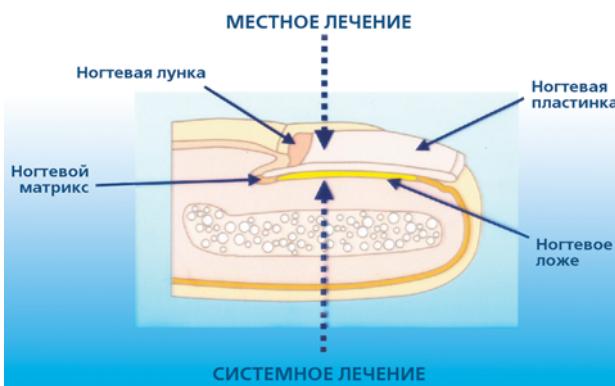


Рис. 4. Схема комбинированной терапии

кации противогрибковых средств наружного действия и самостоятельно может быть применено лишь при легкой степени поражения ногтевых пластинок либо при невозможности (противопоказаниях) проведения системной терапии.

Таким образом, правильное установление диагноза на основе оценки клиники и тщательно проведенного лабораторного обследования в на-

стоящее время позволяет осуществить эффективное лечение поражения ногтей и обеспечить профилактику возможных рецидивов.

Учитывая вышеизложенное, ошибочным, с нашей точки зрения, является тезис о возможности использования противогрибковых средств широкого спектра действия, в особенности системных, без предварительного микологического обследования. Больные с поражением ногтей требуют соответствующего обследования для выяснения причин заболевания (этиологического фактора, а также изучение патогенетического фона), что обеспечит проведение адекватного лечения.

Что касается лечения негрибкового поражения ногтей, то в первую очередь необходима терапия основного заболевания, проявлением которого является данная патология. Местным же воздействием обычно при этом пренебрегали ввиду отсутствия соответствующих эффективных средств лечения. Однако благодаря современным технологиям создания наружных лекарственных средств разработка этого направления терапии является перспективной.

*Список литературы находится в редакции*

## ДАЙДЖЕСТ

### Электронный «нос» может определять рак простаты

Исследование финских ученых показало, что так называемый электронный нос способен обнаружить рак предстательной железы на ранней стадии. Согласно данным исследования, опубликованным в Journal of Urology, такой электронный прибор способен по испарениям над образцом мочи определить злокачественную и доброкачественную опухоль простаты. Чуть более 20 лет назад исследования ученых показали, что с помощью обоняния собаки могут обнаружить у своих хозяев рак по характерным летучим органическим соединениям, выделяемым с потом и мочой человека. В то же время исследователи начали разрабатывать технический эквивалент собачьего нюха – искусственный аналог обоняния или электронный «нос», который анализирует сложную смесь газовых молекул: когда устройство подносят к биологическому образцу, оно определяет их состав. Ученые из университета Тампере установили, что этот неинвазивный метод позволяет обнаружить рак предстательной железы на ранней стадии. Кроме того, электронный «нос» способен отличать рак простаты от доброкачественной гиперплазии железы. Согласно опубликованной статье, результаты, которые выдает электронный «нос», сопоставимы по точности с анализом на простатспецифический антиген (ПСА).

Электронный прибор, разработанный компанией Environics Inc, был протестируирован на 50 пациентах с диагностированным раком простаты и 15 пациентах с доброкачественной гиперплазией предстательной железы (ДГПЖ). До и после операции по удалению опухоли у них были взяты образцы мочи для анализа. Как показали результаты исследования, электронный «нос» смог отличить рак простаты от аденомы простаты; чувствительность прибора достигала 78%, а специфичность – 67%. Как отметил руководитель исследовательской группы Niku Oksala, производительность электронного «носа» сопоставима с анализом крови на ПСА, при этом результат определяется быстро и неинвазивным путем. Как известно, ПСА коррелирует с размерами простаты, что является потенциальным источником диагностических ошибок при сравнении параметров, характерных для рака простаты и доброкачественной патологии. Согласно проведенному исследованию, размер опухоли не влияет на результаты, получаемые при использовании электронного «носа», что указывает на высокую степень специфичности его сенсоров.

*Материал подготовлен порталом  
Медфармконнект  
(<http://medpharmconnect.com>)  
по материалам [www.medportal.ru](http://www.medportal.ru)*

# Эффективность препарата Витапрост форте у больных с доброкачественной гиперплазией предстательной железы\*

В.Н. Ткачук, д.мед.н., профессор; И.Н. Ткачук

Урологическая клиника Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. И.П. Павлова

**Д**оброкачественная гиперплазия предстательной железы (ДГПЖ) является одним из наиболее распространенных заболеваний мужчин пожилого и старческого возраста [1, 2]. Клинические проявления ДГПЖ, как считают F. Schroder и I. Altwein [3], имеют место у 34% мужчин в возрасте 40-50 лет, у 67% – в 51-60 лет, у 77% – в 61-70 лет и у 83% пациентов старше 70 лет.

Терапия больных с ДГПЖ является актуальной проблемой современной урологии в связи с распространностью заболевания и нерешенностью многих вопросов его лечения. В настоящее время медикаментозная терапия занимает важное место в лечении пациентов с ДГПЖ и базируется на результатах новейших исследований патогенеза этой болезни. Для медикаментозного лечения больных с ДГПЖ применяют ингибиторы 5 $\alpha$ -редуктазы, блокаторы  $\alpha_1$ -адренергических рецепторов, полиеноевые антибиотики, антиандrogenы, препараты растительного и биологического происхождения [1, 4, 5]. Однако до сих пор многие принципиальные вопросы медикаментозной терапии ДГПЖ остаются дискутируемыми и нуждаются в дальнейшем изучении. Так, недостаточно изучены механизмы действия некоторых препаратов, отсутствуют конкретные показания к применению этих средств, не уточнены критерии, свидетельствующие об эффективности медикаментозной терапии, существуют разногласия о длительности лечения.

В последние годы при заболеваниях предстательной железы стали применять препараты биологического происхождения, выделенные из предстательной железы крупного рогатого скота, – Витапрост, простатилен. Было доказано [6], что эти препараты оказывают органо-

тропное действие, т.е. влияют на процессы дифференцировки в популяции клеток, из которых они выделены. Кроме того, они обладают противовоспалительным и иммуномодулирующим эффектом, влияют на показатели гемостаза, усиливают синтез антигистаминовых и антисеротониновых антител и улучшают микроциркуляцию в пораженном органе. Биорегуляторные пептиды стали применять при лечении пациентов как с хроническим простатитом [6-9], так и с ДГПЖ [10, 11].

В 2001 г. в НИИ урологии МЗ РФ было проведено исследование по изучению эффективности нового препарата этого ряда – Витапроста, который производит ОАО «Нижфарм». Было доказано, что Витапрост (доза по экстракту простаты 50 мг) эффективен у больных хроническим простатитом, в т.ч. при сочетании с ДГПЖ [12]. В настоящее время компанией «Нижфарм» разработана новая форма препарата – Витапрост форте в виде ректальных суппозиториев в дозе 100 мг, что позволяет врачу варьировать режим дозирования препарата. Витапрост форте был применен в ФГУ НИИ урологии у 40 больных с ДГПЖ с умеренно выраженной инфравезикальной обструкцией по 1 суппозиторию 1 раз в сутки в течение 30 дней [11]. В ходе лечения было достигнуто незначительное (на 2,04 см<sup>3</sup>) снижение среднего значения объема предстательной железы (с 46,05 до 44,01 см<sup>3</sup>), и в то же время выраженное уменьшение суммарного балла симптоматики болезни, улучшение качества жизни и показателей урофлюметрии.

Целью выполненного нами исследования явилось определение эффективности и безопасности лекарственного препарата Витапрост форте у пациентов с ДГПЖ при длительности лечения не 30 дней, как это было проведено ранее [11], а 60.

\* Впервые опубликовано на сайте www.medi.ru: <http://ukonkemerovo.com/sprawka/g2401204.htm>

## Материалы и методы исследования

Под нашим наблюдением находилось 30 больных с ДГПЖ, которые получали Витапрост форте в виде ректальных суппозиториев в дозе 100 мг 1 раз в сутки непрерывно в течение 60 дней. Средний возраст пациентов составил  $63,5 \pm 2,4$  года. У 16 (53,3%) из 30 участников были выявлены сопутствующие ДГПЖ заболевания, среди которых преобладала патология сердечно-сосудистой системы (ишемическая болезнь сердца, гипертоническая болезнь I-II стадии).

Все больные с ДГПЖ находились на амбулаторном наблюдении и имели перед лечением умеренно выраженную симптоматику болезни.

Наблюдаемым нами пациентам с ДГПЖ Витапрост форте назначали при следующих показателях клинического течения заболевания:

- сумма баллов по Международной шкале оценки простатических симптомов (IPSS) в среднем составила  $13,9 \pm 2,1$  при колебании этого показателя от 10 до 17 баллов;
- индекс качества жизни (QOL) в среднем –  $3,8 \pm 0,4$ ;
- значение максимальной скорости потока мочи ( $Q_{max}$ ), по данным урофлоуметрии, было равно  $9,3 \pm 0,9$  мл/с при колебании этого показателя от 6 до 13 мл/с;
- количество остаточной мочи в мочевом пузыре в среднем достигло  $65,5 \pm 12,9$  мл при величине этого показателя от 36 до 80 мл;
- объем предстательной железы в среднем составил  $48,5 \pm 5,5$  см<sup>3</sup> при колебании этого показателя от 40 до 57 см<sup>3</sup>;
- уровень простатспецифического антигена (PSA) в среднем равнялся  $3,1 \pm 0,2$  нг/мл при колебании этого показателя от 0,4 до 4,0 нг/мл.

На основании данных анамнеза, лабораторных анализов и трансректального ультразвукового исследования у 23 (76,7%) из 30 больных был диагностирован сопутствующий ДГПЖ хронический простатит.

В исследование не входили больные, страдающие другими урологическими заболеваниями, сопровождающимися нарушениями акта мочеиспускания (гиперактивный мочевой пузырь, склероз предстательной железы, камни мочевого пузыря, рак простаты, стриктуры уретры, наличие формы роста ДГПЖ, именуемой «средняя доля»); а также лица, которые нуждались в оперативном лечении ДГПЖ, больные с выраженными нарушениями функции почек, печени и/или других жизненно важных органов.

Опыт применения препарата включал четырех визита пациентов с ДГПЖ к врачу. При первом посещении после установления диагноза больной получал Витапрост форте, суппозитории ректальные 100 мг в течение 30 дней. Второй визит осуществляли через 30 дней от начала изучения препарата, и пациент получал

препарат еще в течение 30 дней. Во время третьего визита (через 60 дней от начала исследования) проводили оценку эффективности назначенного лечения. Четвертый визит пациента происходил через 120 дней от начала применения препарата, т.е. спустя 60 дней после его завершения, в ходе которого были оценены отдаленные результаты терапии больных с ДГПЖ препаратом Витапрост форте.

## Результаты исследования

В результате проведенного лечения оказалось, что все 30 пациентов с ДГПЖ, получавших Витапрост форте в течение 60 дней, к моменту завершения его применения отметили положительный эффект. При этом выраженный положительный эффект наблюдался у 8 (26,7%) пациентов, хороший – у 12 (40%), а удовлетворительный – у 10 (33,3%) больных.

В таблице приведены результаты лечения больных с ДГПЖ препаратом Витапрост форте по критериям, рекомендованным Международным консультативным комитетом по ДГПЖ [13]. К моменту окончания применения препарата все показатели клинического течения заболевания улучшились.

Так, среднее количество баллов по шкале IPSS через 30 дней лечения уменьшилось с  $13,9 \pm 2,1$  до  $11,8 \pm 2,3$  балла (на 2,1 балла;  $p < 0,05$ ), а к 60-му дню лечения – до  $9,7 \pm 1,9$  балла (на 4,2 балла;  $p < 0,01$ ). Через 60 дней после завершения лечения отмечено такое же ( $9,8 \pm 1,7$ ) количество баллов по шкале IPSS, как и к моменту его окончания.

У больных с ДГПЖ, использующих суппозитории ректальные Витапрост форте, выявлено статистически достоверное улучшение качества жизни. Среднее значение индекса QOL к 30-му дню лечения снизилось с  $3,8 \pm 0,4$  до  $3,0 \pm 0,7$  балла ( $p < 0,05$ ), а к 60-му дню – до  $2,6 \pm 0,5$  балла ( $p < 0,01$ ). Показатель качества жизни оставался на этом же уровне ( $2,6 \pm 0,4$  балла) и через 60 дней после завершения лечения.

Через 30 дней лечения препаратом Витапрост форте  $Q_{max}$  возросла с  $9,3 \pm 0,9$  до  $10,5 \pm 0,6$  мл/с ( $p < 0,05$ ), а через 60 дней терапии – до  $12,9 \pm 0,4$  мл/с (на 3,6 мл/с;  $p < 0,01$ ). Этот показатель клинического течения заболевания еще более существенно улучшился и спустя 60 дней после лечения составив  $14,0 \pm 0,7$  мл/с ( $p < 0,001$ ).

У больных с ДГПЖ, получавших Витапрост форте, отмечено уменьшение количества остаточной мочи. Если до лечения среднее значение объема таковой составляло  $65,5 \pm 12,9$  мл, то через 30 дней терапии –  $42,4 \pm 10,5$  мл, через 60 дней –  $33,8 \pm 9,1$  мл, а через 2 мес после прекращения использования препарата –  $25,6 \pm 7,5$  мл. Разница статистически достоверна ( $p < 0,001$ ).

# ВІТАПРОСТ – віртуозне лікування ПРОСТАТИТУ



**Специфічна органотропна дія  
на простату**



**Різні форми для підбору  
оптимальної терапії  
простатитів та ДГПЗ**



**Поліпшення  
еректильної функції  
та параметрів  
еякуляту**



Вітапрост, супозиторії ректальні. Код ATC G04B X50, засоби, що застосовуються в урології.

Можливі алергічні явища у місці введення супозиторію у вигляді почервоніння, набряку, свербіжу.

Більш повна інформація міститься в інструкції для медичного застосування. Зберігати в місцях, що недоступні дітям.

**Виробник:** ВАТ «Нижфарм», Росія.

Р.П. № UA/6358/01/01 від 18.04.2013, Р.П. № UA/6358/01/02 від 18.04.2013,

Р.П. № UA/11280/01/01 від 06.01.2011, Р.П. № UA/6358/01/01 від 28.04.2012



Таблица. Результаты лечения препаратом Витапрост форте больных с ДГПЖ

Критерии оценки результатов лечения	Исходные данные (1-й визит)	Через 30 дней лечения (2-й визит)	Через 60 дней лечения (3-й визит)	Через 60 дней после завершения лечения (4-й визит)
Сумма баллов симптоматики по шкале IPSS	13,9 ± 2,1	11,8 ± 2,3	9,7 ± 1,9	9,8 ± 1,7
Индекс QOL (баллы)	3,8 ± 0,4	3,0 ± 0,7	2,6 ± 0,5	2,6 ± 0,4
$Q_{max}$ (мл/с)	9,3 ± 0,9	10,5 ± 0,6	12,9 ± 0,4	14 ± 0,7
Количество остаточной мочи (мл)	65,5 ± 12,9	42,4 ± 10,5	33,8 ± 9,1	25,6 ± 7,5
Объем предстательной железы (см <sup>3</sup> )	48,5 ± 5,5	47,8 ± 6,1	44,2 ± 3,7	44,2 ± 3,8
Уровень PSA (нг/мл)	3,1 ± 0,2	–	3,0 ± 0,1	2,9 ± 0,2

На фоне применения Витапроста форте объем предстательной железы у пациентов с ДГПЖ статистически достоверно уменьшился лишь через 60 дней лечения – с 48,5 ± 5,5 до 44,2 ± 3,7 см<sup>3</sup> ( $p < 0,05$ ) и оставался на этом же уровне в течение 60 дней после прекращения терапии. Уровень PSA статистически достоверно не изменялся.

Ни у одного из 30 наблюдавшихся нами пациентов с ДГПЖ в процессе лечения Витапростом форте не было отмечено нежелательных явлений, что свидетельствует о хорошей переносимости и безопасности препарата.

### Обсуждение

При анализе результатов исследования оказалось, что Витапрост форте, назначаемый в течение 60 дней, положительно влияет как на субъективные, так и на объективные симптомы ДГПЖ. Препарат существенно снизил клинические проявления заболевания (среднее количество баллов по шкале IPSS к концу лечения уменьшилось на 4,2 балла – с 13,9 ± 2,1 до 9,7 ± 1,9 балла), что и улучшило качество жизни. Отмечена выраженная положительная динамика показателей урофлюметрии ( $Q_{max}$  после лечения возросла на 3,6 мл/с – с 9,3 ± 0,9 до 12,9 ± 0,4 мл/с). У больных с ДГПЖ на фоне лечения Витапростом форте значительно уменьшилось количество остаточной мочи (с 65,5 ± 12,9 до 33,8 ± 9,1 мл к концу терапии). На фоне применения данного препарата выявлено и умеренно выраженное уменьшение среднего объема предстательной железы (с 48,5 ± 5,3 до начала терапии до 44,2 ± 3,7 см<sup>3</sup> к ее концу).

Обнаруженную в процессе лечения препаратом Витапрост форте положительную динамику в клиническом течении ДГПЖ можно объяснить специфическим прямым и непрямым органотропным действием этого препарата [6], этиопатогенетическим механизмом его действия и снижением пролиферативной активности клеток предстательной железы [11], усилением синтеза антигистаминовых и антисеротониновых антител [6], уменьшением отека

и снижением активности воспалительного процесса в предстательной железе за счет улучшения в ней микроциркуляции [7, 8].

При этом важно отметить, что у 75-95% больных с ДГПЖ имеет место и сопутствующий хронический простатит [14-16], который усугубляет клиническое течение основного заболевания. Витапрост форте способствует снижению активности сопутствующего воспалительного процесса в предстательной железе [7, 8] и тем самым повышает эффективность проводимого лечения.

Положительные изменения в клиническом течении заболевания сохраняются в течение 2 мес после применения препарата, что подтверждает высокую эффективность Витапроста форте у пациентов с ДГПЖ.

### Выводы

Полученные в ходе настоящего исследования результаты позволяют рекомендовать препарат Витапрост форте, суппозитории ректальные, к применению у больных с ДГПЖ с умеренно выраженным проявлениями заболевания. Препарат более эффективен у лиц с сопутствующим ДГПЖ хроническим простатитом. При лечении пациентов с ДГПЖ Витапрост форте целесообразно назначать на период не менее 2 мес непрерывно. Именно этот срок лечения позволяет существенно повысить эффективность лечения, улучшить качество жизни и уменьшить объем предстательной железы.

### Список использованной литературы

- Лопаткин Н.А. (ред.). Добропачественная гиперплазия предстательной железы. – М., 1999. – 216.
- Emberton M., Andriole G., De la Rosette I. et al. BPH. A progressive disease of the ageing male // Urology. – 2003. – № 61. – P. 267-273.
- Schroder F., Altwein J. Development of Benign Prostatic Hyperplasia / Benign Prostatic Hyperplasia. A Diagnosis and Treatment Primer. – Oxford, 1992. – P. 31-50.
- Ткачук В.Н., Аль-Шукри С.Х., Лукьянов А.Э. Медикаментозное лечение

- больных доброкачественной гиперплазией предстательной железы. – СПб., 2000. – С. 104.
5. Souverein P., Erken I., De la Rosette I. et al. Drug treatment of BPH and hospital admission for BPH-related surgery // Europ. Urol. – 2003. – № 43. – Р. 528-534.
  6. Ткачук В.Н., Горбачев А.Г., Хавинсон В.Х. Применение простатилена при лечении больных хроническим простатитом // Урол. и нефрол. – 1991. – № 6. – С. 40-43.
  7. Ткачук В.Н., Аль-Шукри С.Х., Лотцан-Медведев А.К. Оценка эффективности витапроста у больных хроническим абактериальным простатитом // Урология. – 2006. – № 2. – Р. 71-75.
  8. Ткачук В.Н. Хронический простатит. – М.: Медицина для всех, 2006. – 112 с.
  9. Аль-Шукри С.Х., Горбачев А.Г., Ткачук В.Н. Наш опыт применения простатилена в урологии // Урология. – 2003. – № 6. – С. 32-36.
  10. Аль-Шукри С.Х., Горбачев А.Г., Боровец С.Ю. и др. Лечение больных аденомой предстательной железы простатиленом // Урология. – 2006. – № 6. – С. 22-26.
  11. Камалов А.А., Ефремов Е.А., Дорофеев С.Д. и др. Витапрост форте в лечении больных с аденомой предстательной железы // Урология. – 2007. – № 3. – Р. 39-47.
  12. Камалов А.А., Дорофеев С.Д. Современные взгляды на проблему хронического простатита // Рус. мед. журн. – 2003. – № 11 (№ 4). – С. 229-233.
  13. De la Rosette I., Perachino M., Thomas D. et al. Рекомендации по диагностике и лечению доброкачественной гиперплазии предстательной железы. Перевод О.И. Аполихина, А.В. Сивкова и др. // Урология. – 2003. – № 5. – С. 7-71.
  14. Учваткин Г.В. Трансуретральная резекция простаты у больных с доброкачественной гиперплазией простаты в сочетании с хроническим простатитом. Г.В. Учваткин. – Автореф. дис... канд. мед. наук. – СПб., 2003.
  15. Кудрявцев Ю.В., Романова Л.М. Морфологические изменения в ткани предстательной железы при доброкачественной гиперплазии. Доброкачественная гиперплазия предстательной железы. – М., 1999. – С. 37-45.
  16. Теодорович О.В., Забродина Н.Б. Анализ результатов оперативного лечения доброкачественной гиперплазии предстательной железы в зависимости от патоморфологического исследования простаты. Материалы X Российского съезда урологов. – М., 2002. – С. 189-190.

АНОНС

### Івано-Франківський національний медичний університет

ДОЗ Івано-Франківської ОДА

ДУ «Інститут урології НАМН України»

Український інститут сексології та андрології

Асоціація урологів України

Асоціація онкоурологів України

Асоціація сексологів і андрологів України

### Вельмишановні колеги!

Запрошуємо вас взяти участь у міжрегіональній науково-практичній конференції «Актуальні питання сучасної урології, онкоурології, сексопатології та андрології», яка буде проходити **16-17 жовтня 2014 р.** у м. Яремче. Місце проведення: відпочинково-рекреаційний комплекс «Арніка» Івано-Франківського національного медичного університету.

Захід внесено до Реєстру з'їздів, конгресів, симпозіумів та науково-практичних конференцій на 2014 рік, затвердженого МОЗ та НАМН України.

Учасники отримають сертифікат, зразки та інформаційні матеріали виставки.

Реєстрація учасників – 16 жовтня 2014 р. з 8.00 до 12.00 год.

За матеріалами конференції буде опубліковано збірник тез, статей і доповідей.

Статті та тези слід надсилати на адресу оргкомітету до 10 вересня 2014 р.

#### Контактна інформація:

- адреса оргкомітету: 76018, м. Івано-Франківськ, центральна пошта, а/с №179;
- e-mail: doclitvinets@rambler.ru.
- тел.: 050 950 00 89, 050 950 00 89 – завідувач кафедри урології ІФНМУ, д.мед.н., проф.

Євген Антонович Литвинець.

*Оргкомітет*

# Некоторые аспекты применения антисептиков в дерматологии\*

Н.М. Нечипоренко, к.мед.н., кафедра дерматовенерологии

Национальной медицинской академии последипломного образования им. П.Л. Шупика

**В** медицине для уничтожения микробной флоры на инертных поверхностях, материалах и предметах, применяемых в медицинских целях, инструментах и в окружающей среде используют методы асептики. **Асептика** – это комплекс мероприятий, направленных на предотвращение экзогенного внедрения возбудителей инфекции в рану, ткани, органы, полости тела пациента при хирургических операциях, перевязках и диагностических процедурах.

**Антисептика** (лат. anti – против, septicus – гниение) – комплекс физико-химических процедур, направленных на подавление роста и размножения патогенных микроорганизмов в ране, патологическом очаге, органах и тканях, включающий механические и физические методы воздействия, биологические факторы и активные химические вещества, т.е. антисептики [1, 3, 6, 15]. **Антисептики** – вещества или сочетание нескольких веществ природного, синтетического или биотехнологического происхождения, обладающие специфической (микробостатической, микробоцидной) активностью, применяемые самостоятельно или в комплексе антисептических мероприятий [1, 2, 14].

Вещества, обладающие антисептическими свойствами, начали использовать задолго до того, как была выяснена роль микроорганизмов в развитии инфекционного процесса. В 30-е годы XIX в. русский фармаколог А.П. Нелюбин рекомендовал хлорную известь для обеззараживания различных предметов, а в 40-е годы бороться за чистоту в больницах начал венгерский врач-акушер Игнац Филипп Земмельвейс. Под смех коллег он перед обходом рожениц мыл руки в хлорной воде. Земмельвейс пытался побороть больничную смертность от родильной горячки кусочком хлорной извести, чего не одобряли его коллеги. По иронии судьбы, в 1865 г. проводя очередное вскрытие, учений порезал палец и получил заражение крови, в результате чего умер. А за неделю до смерти Земмельвейса английский врач Джозеф Листер провел первую операцию в условиях антисептики. Он использовал раствор

фенола (карболовой кислоты) для предупреждения проникновения инфекции через операционную рану. Считается, что именно это событие положило начало антисептике, хотя Игнац Земмельвейс на 18 лет раньше начал внедрять методы антисептики в практику. В дальнейшем Л. Пастер, И.И. Мечников, Р. Кох и другие учёные установили роль микроорганизмов в патологии и научно обосновали применение антисептических средств [1, 3].

Кожа относится к жизненно важным органам человека. Ее площадь в среднем составляет 1,6 м<sup>2</sup>. В качестве внешнего барьера в условиях окружающей среды она выполняет различные функции (защитную, обменную, теплозащитную, регуляции водно-солевого баланса, органа чувств) [12]. Поверхность кожи обеспечивает условия и среду обитания двум популяциям микроорганизмов: резидентной (постоянной) и транзиторной (фоновой).

**Транзиторная популяция** вариативна по видовому и количественному составу, сохраняется на коже не более 24 ч. **Резидентная популяция** обитает в роговом слое, в протоках сальных и потовых желез, волосяных фолликулах. Недекватное воздействие на роговой слой кожи (использование щелочного мыла, агрессивных антисептиков, отсутствие смягчающих добавок в безводных антисептиках) нарушает стабильность резидентной популяции и приводит к дисбиозу кожи. Одним из проявлений последнего является преобладание в транзиторной и резидентной популяциях микрофлоры, устойчивой к антибиотикам, дезинфектантам и антисептикам [7, 8, 10, 12, 16].

Таким образом, важной частью профилактики инфекций кожи является сохранение биоценоза кожи, т.е. сохранение функции рогового слоя и относительной стабильности резидентной популяции микрофлоры. Этому будет способствовать выбор адекватного уровня дезkontаминации кожи правильно подобранным антисептиком.

\* Клінічна імунологія. Алергологія. Інфектологія. Спецвыпуск, 2014, № 1.

Антиセプтики представляют собой молекулы с быстрым, времененным и неспецифическим действием, что и отличает их от антибиотиков. Спектр действия различен в каждой группе антисептиков, включая воздействие на бактерии, грибки (дрожжи и дерматофиты), споры, вирусы и паразитов. Действие на прионы недостаточно изучено, но, вероятно, большинство антисептиков не обладает такой активностью [2, 6, 15]. Всякое антисептическое средство в зависимости от условий применения (концентрации, длительности воздействия, чувствительности микробы к препарату и др.) может в одних случаях действовать на инфекционных агентов губительно (бактерицидный, вирулицидный и т.д. эффект) или просто ингибировать их рост (бактериостатическое, вирусостатическое и т.д. действие) [6, 15].

Действие антисептиков на микроорганизмы обусловливается в основном тем, что активные вещества, вступая во взаимодействие с белками, ферментными и другими системами микробной клетки, в конечном итоге вызывают ее гибель [6, 9, 16, 17]. Бактерицидная активность антисептика зависит от многих физических и/или химических (температуры, pH среды, химической структуры вещества) и биологических факторов, таких как присутствие органического вещества (кровь, сукровица, гной и т.д.), которые ее снижают у большинства антисептических средств [16, 18]. Антисептики принципиально отличаются от химиотерапевтических препаратов, действующих системно, отсутствием избирательной токсичности. Они могут использоваться с целью уничтожения микробных популяций в окружающей среде, а также применяться местно (но не системно) для подавления возбудителей заболеваний человека. Как и к антибиотикам, к антисептикам может наблюдаться резистентность природная либо приобретенная микроорганизмами. В последнее десятилетие некоторые бактерии стали устойчивыми к антибиотикам, и к антисептикам [2, 15, 17, 18].

Антисептические средства – это вещества, с помощью которых достигается антисептический эффект. В зависимости от свойств веществ и способов их использования антисептические средства разделяют на:

- химические;
- биологические (бактериофаги, препараты из живых микробов-конкурентов);
- физико-механические (гигиеническое мытье, хирургическая обработка раны, обработка ран пульсирующей струей жидкости, вакуумом, лазером, ультразвуком, дренирование ран, сорбенты, повязки).

Химические и биологические антисептические средства имеют самостоятельное значение и обеспечивают при их обоснованном и

рациональном применении достижение целей антисептики. Физические и механические способы антисептики обычно применяют в сочетании с химическими веществами, чем достигается аддитивный и даже синергичный эффект.

*В зависимости от химической молекулы антисептики разделяются на классы [1, 2, 4, 5, 9, 11, 14-16]:*

- галогены и галогенсодержащие соединения;
- окислители;
- кислоты и щелочи;
- спирты и альдегиды;
- соли металлов;
- фенолы и родственные соединения;
- красители;
- четвертично-аммониевые соединения с поверхностной активностью (детергенты);
- другие вещества.

#### **Галогены и галогенсодержащие соединения**

Данная группа представлена препаратами, содержащими хлор и йод. В медицинской практике используется йод в водном или спиртовом растворе. **Раствор йода** спиртовой содержит активный йод. Препарат оказывает сильное раздражающее действие на кожу, окрашивает ее и может вызывать химические ожоги. Его действие наступает быстро, однако продолжается короткий промежуток времени. Активность спиртового раствора йода в присутствии органических веществ значительно снижается. Йод обладает широким спектром противомикробного действия в отношении грамположительных и грамотрицательных бактерий, грибов, вирусов, простейших за счет коагуляции белков микроорганизмов.

Комплексные соединения йода с высокомолекулярными поверхностно-активными веществами – **йодофоры** (йодинол, йодонат, йодовидон, йодопирон, поливидон-йод). Их преимущества перед спиртовыми растворами йода состоят в более продолжительном, минимальном раздражающем действии и отсутствии окрашивания кожи.

Использование йода и его производных противопоказано беременным и кормящим женщинам, а также детям младшего возраста из-за риска воздействия на щитовидную железу, возникновения общей интоксикации. Йод и его производные разлагаются под действием щелочей, несовместимы с ртутными препаратами и перекисью водорода. Препараты данной группы нельзя комбинировать с другими антисептиками и дезинфицирующими средствами.

**Хлоргексидин** является дихлорсодержащим производным бигуанида. Оказывает быстрое и выраженное первичное фунгицидное, бактерицидное действие в отношении *Treponema pallidum*, *Chlamydia spp.*, *Ureaplasma spp.*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Gardnerella vaginalis*, *Bacteroides fragilis* (кроме микобактерий туберкулеза), грамположительных и грамотрицательных (за исключением кислотоустойчивых форм) бактерий, а также противотрихомонадное (*Trichomonas vaginalis*) и вирулицидное (*Herpes zoster*) действие. Не действует на другие вирусы и споры. Антисептический эффект основан на изменении катионных свойств мембран: при взаимодействии с фосфатными группами на поверхности бактериальных клеток возникает смещение осмотического равновесия, что приводит к нарушению целостности и гибели клетки. Активность несколько снижается в присутствии органических веществ (кровь, гной, слизь и т.д.). При использовании наружно возможны сухость и зуд кожи, дерматиты. Несовместим с йодсодержащими антисептиками, детергентами, борной кислотой, металлами и многими красителями.

### Окислители

Окислители – это вещества, которые при распаде выделяют молекулярный или атомарный кислород, окисляющий различные биологические молекулы, в частности белки микробных клеток, вызывая таким образом гибель микрорганизмов. Вещества, выделяющие атомарный кислород, обладают более высокой антисептической активностью.

**Бензоил пероксид** применяется для лечения угревых высыпаний. Активен в отношении грамположительных бактерий (*Staphylococcus epidermidis*), тормозит развитие анаэробных микроорганизмов (*Propionibacterium acnes*). Обладает отбеливающим эффектом, вызывает сухость и раздражение кожи.

**Перекись водорода** при контакте с тканями под влиянием содержащегося в них фермента каталазы разлагается с выделением молекулярного кислорода, antimикробная активность которого незначительна. Большее значение имеет выделение пузырьков и образование пены, что способствует механическому очищению ран, язв, полостей. Перекись водорода обладает местным поверхностным кровоостанавливающим действием.

**Калия перманганат** оказывает выраженное противомикробное, а также дезодорирующее действие за счет отщепления атомарного кислорода. Обладает вяжущими свойствами. В высоких концентрациях оказывает раздражающее и прижигающее действие. Эффект снижается в присутствии органических веществ. Продолжительность действия минимальная.

### Кислоты и щелочи

Механизм противомикробного действия веществ этой группы связан с изменением pH среды, что приводит к денатурации белка протоплазмы микробной клетки. Антисептическое действие кислот, как правило, слабое. Спектр действия включает грамотрицательные и в меньшей степени грамположительные бактерии и грибки; кислоты оказывают бактериостатическое и фунгистатическое действие. Микобактерии, споры и вирусы устойчивы к кислотам. Побочные эффекты препаратов данной группы – местные реакции в виде шелушения и незначительной эритемы.

Некоторые неорганические кислоты, такие как **борная кислота**, всасываясь, оказывают сильное токсическое действие, что следует учитывать при назначении препарата. Из-за токсичности и малой эффективности использование борной кислоты в качестве антисептического средства у детей, а также беременных и кормящих женщин было запрещено в 1987 г. Министерством здравоохранения СССР по рекомендации Фармакологического комитета.

Минимальные антисептические свойства и выраженное повреждающее действие на ткани **уксусной кислоты** ограничивают ее использование.

Из органических кислот наиболее часто применяются азелаиновая и салициловая кислоты. Препараты **азелаиновой кислоты** обладают бактериостатической активностью в отношении *P. acnes* и *S. epidermidis*, снижают выработку жирных кислот, способствующих возникновению акне. Оказывают также депигментирующее действие.

**Салициловая кислота** обладает слабыми антисептическими, раздражающими, кератопластическими (в низких концентрациях), кератолитическими (в высоких концентрациях) свойствами. Фармацевтически несовместима с резорцином и цинка оксидом. Ограничением к использованию является повышенная чувствительность и детский возраст.

Противомикробное действие **натрия тетрабората** клинически не доказано. Он не является противогрибковым препаратом, так как не обладает фунгицидным или фунгистатическим действием, однако способствует нарушению процесса прикрепления мицелия грибка на слизистых оболочках, тем самым тормозя его размножение.

### Спирты и альдегиды

Вещества этой группы обладают способностью дегидратировать (обезвоживать) микробные клетки, вызывая тем самым коагуляцию белка и гибель микроорганизмов. Раствор формальдегида оказывает сильное противомикробное действие как на вегетативные формы, так и на

споры. При местном воздействии на кожу вызывает дубящий эффект, в результате чего повреждаются потовые железы и уменьшается потливость кожи.

Многие спирты являются антисептиками. Они также используются в качестве консервантов, растворителей и синергистов в других антисептиках. Основными молекулами, используемыми в дерматологии, являются этиловый (этанол) и бензиловый спирты. Они оказывают очень быстрое, но краткосрочное (около 2 мин) бактерицидное, фунгицидное и вирулицидное действие. Их спектр включает также микобактерии. Споры и прионы не чувствительны к спиртам.

**Этиловый спирт** является отличным быстро действующим кожным антисептиком, что позволяет использовать его кратковременно перед инъекционными процедурами.

Оптимальным антисептическим действием обладает этиловый спирт в концентрации 70%, который проникает в кожу глубже, чем этанол 95%.

Основным ограничением для его использования является сухость кожи, которая возникает в результате разрушения липидных клеток эпидермиса и их дегидратации. Не используется у новорожденных: в связи с высокой проницаемостью их кожи применение этанола может вызвать общую интоксикацию и иногда — геморрагические некрозы.

**Бензиловый спирт** присутствует в качестве антисептика и консерванта во многих средствах, используемых в дерматологии и косметологии в концентрации 2-10%.

### Соли металлов

Механизм antimикробного действия солей тяжелых металлов в низких концентрациях связан с блокированием сульфидрильных групп ферментов, необходимых для жизнедеятельности микроорганизмов. В высоких концентрациях соли тяжелых металлов оказывают выраженное местное действие. В зависимости от характера металла и кислотного остатка, концентрации соли, степени ее диссоциации и растворимости местное действие этих веществ может быть вяжущим, раздражающим или прижигающим. По силе противомикробного и местного действия тяжелые металлы могут быть расположены в следующем порядке: препараты ртути, серебра, меди и цинка.

**Препараты ртути** обладают слабым бактерицидным и фунгистатическим действием, которое уменьшается при контакте с органическими веществами; не оказывают никакого влияния на споры и вирусы. Они высокотоксичны для человека за счет легкой всасываемости через кожу и

слизистые оболочки с высоким риском возникновения системных эффектов (почечный, неврологический или полинейропатический синдром). Нерастворимые в воде соединения ртути (ртути амидохлорид и ртути окись желтая), обладающие меньшей токсичностью и менее выраженным раздражающим действием на кожу, применяются при гнойно-воспалительных поражениях кожи и инфекционных заболеваниях глаз.

**Препараты серебра** обладают бактериостатическими свойствами с более выраженным действием на грамотрицательные бактерии. Они также активны в отношении вирусов и грибов. Их механизм действия основан на ингибировании репликации микробной ДНК. Производные серебра несовместимы с окислителями. Кожная переносимость обычно хорошая, но возможно потемнение обработанных участков после воздействия на них света.

**Серебра нитрат** наряду с противомикробными свойствами в низких концентрациях (до 2%) обладает вяжущим, а в высоких (5% и более) — прижигающим действием. Применяется для лечения кожных язв, эрозий. Концентрированные растворы используют для прижигания избыточных грануляций и бородавок.

**Серебра протеинат (протаргол) и серебро коллоидное (колларгол)** — недиссоциирующие органические соединения серебра, обладающие антисептическими, вяжущими и противовоспалительными свойствами. Прижигающего действия на ткани не оказывают. Применяются для обработки слизистых оболочек верхних дыхательных путей, промывания мочеиспускательного канала и мочевого пузыря и др. В связи с наличием более эффективных антибактериальных средств препараты серебра широкого применения в настоящее время не имеют.

**Меди сульфат (médный купорос) и цинка сульфат** за счет очень слабого антисептического действия в настоящее время используются только как вяжущие средства в виде растворов при воспалительных процессах слизистых оболочек глаза (конъюнктивит), горла (ларингит) и мочеиспускательного канала (уретрит).

**Соли висмута** выгодно отличаются от солей других металлов тем, что наряду с антисептическим эффектом вызывают хороший эпителиализирующий эффект не только при поверхностных, но и при глубоких изъязвлениях.

Тяжелые металлы — это так называемые старые антисептики. Их использование было строго ограничено в течение нескольких последних лет, в связи с тем что их коэффициент эффективность/допуск минимальный. Вещества этой группы недопустимо использовать с хлоргексидином, четвертичными аммониевыми и йодсодержащими средствами.

## Фенолы и родственные соединения

Производные фенола составляют большое семейство антисептиков, консервантов и дезинфицирующих средств. Механизм их действия основан на денатурации микробных белковых мембран. Спектр включает фунгицидное и бактерицидное действие на грамположительные и грамотрицательные бактерии с минимальным влиянием на бактериальные споры и отсутствием влияния на микобактерии, вирусы и прионы. Действие фенольных соединений медленное, но длительное, уменьшается в присутствии органических веществ. Фенолы могут вызывать раздражение кожи, а также всасываться в кровоток с развитием системных неврологических эффектов. К веществам данной группы относятся: кислота карболовая (используется только для дезинфекции); резорцинол, который помимо антисептического (в концентрациях 0,25-1,5%) оказывает кератопластическое (2-5%), кератолитическое и прижигающее (10-20%) действие; поликрезулен обладает бактерицидным, фунгицидным, противопротозойным действием, оказывает вяжущее, прижигающее, кератолитическое, местное сосудосуживающее и гемостатическое действие.

Основными молекулами, используемыми в дерматологии, являются хлоркрезол и триклозан. Триклозан эффективен в отношении грамположительных и грамотрицательных бактерий, грибков, кокков, спирохет, дрожжей и плесени как транзиторной, так и резидентной микрофлоры. Соединение является активной добавкой в мыле, дезодорантах для интимной гигиены, шампунях и косметической продукции. Триклозан может вызывать контактный дерматит, при длительном использовании способен вызвать мутацию микроорганизмов нормальной микрофлоры кожи и полости рта.

Хлоркрезол применяется в качестве дезинфицирующего вещества (в низких концентрациях 0,1-0,3%) и в качестве консерванта в растворах для инъекций, кремах и лосьонах. Активен в отношении грамположительных и грамотрицательных бактерий, спор бактерий, а также грибков больше в кислых растворах, чем в щелочных.

## Красители

Спектр действия красителей ограничен грамположительными бактериями, на которые они оказывают бактерицидное действие. В белковой среде (гной, кровь) противомикробное действие красителей значительно снижается. Из-за низкой токсичности некоторые красители можно использовать на больших поверхностях (в ваннах).

*Красители классифицируют по химической структуре*

- Производное трифенилметана:

– **бриллиантовый зеленый** является наиболее активным антисептиком из числа красителей. В дерматологии применяют при лечении гнойничковых заболеваний кожи и блефаритов (инфекционные поражения век), для обработки царапин, ссадин и др.;

– **фуксин** является сильным противогрибковым веществом, входит в состав наружных антисептиков, оказывает подсушивающее действие, окрашивает кожу в красный цвет, который скрывает клиническую картину дерматозов, что ограничивает его использование.

- Производное фенотиазина – **метиленовый синий**, механизм действия которого основан на его способности образовывать мало растворимые комплексные соединения с мукополисахаридами и белками бактериальной клетки, что приводит к гибели микроорганизмов. При местном применении препарат не абсорбируется в системный кровоток, не токсичен.

● Производное акридина – **этакридина лактат**, в высоких концентрациях коагулирует белки, в низких – проявляет определенную селективность, ингибируя некоторые ферменты микроорганизмов. Высокоактивен в отношении кокков, особенно стрептококков. Нетоксичен, не раздражает кожу и слизистые, но является фотосенсибилизатором.

● Производные флуоресцеина: **эозин** – это соль, которая используется в виде 2% водного или спиртового раствора, являющегося слабым антисептиком, но до сих пор применяемого при экзематизации как подсушивающее средство.

## Четвертично-аммониевые соединения с поверхностью активностью [дeterгенты]

Детергенты оказывают выраженное бактерицидное действие в отношении грамположительных и грамотрицательных, аэробных и анаэробных бактерий в виде монокультур и микробных ассоциаций, включая госпитальные штаммы с полирезистентностью к антибиотикам. Детергентные вещества обладают выраженной поверхностью активностью. При добавлении этих веществ в воду они изменяют ее поверхностное натяжение и тем самым способствуют очищению кожи и различных предметов от жира, микроорганизмов и т.п., т.е. оказывают моющее действие. Противомикробный эффект этих соединений обусловлен, с одной стороны, их способностью снижать поверхностное натяжение на границе раздела фаз (среда – оболочка микробной клетки), приводящее к нарушению транспорта ионов и веществ, необходимых для жизнедеятельности микробной клетки, с другой – снижать активность ряда ферментных систем микробной клетки.

Различают **анионные** (мыла) и **катионные** (цетилпиридиния хлорид, хлориды алкилдиметилбензоламмония) **детергенты**. Катионные детергенты по сравнению с анионными обладают более выраженным дезинфицирующими и антисептическими свойствами и превосходят последние по противомикробной активности. Они содержат в своей молекуле один или два положительно заряженных атома азота. Эти вещества обладают бактериостатическим (более активны в отношении грамположительных бактерий), фунгицидным и вирулицидным действием, обусловленным их способностью нарушать проницаемость оболочки микроорганизмов за счет существования катионного полюса, что влечет за собой их гибель. Они действуют в синергии с хлоргексидином и спиртами, но несовместимы с анионными мылами и многими другими антисептиками.

### Другие вещества

Производное пиримидина – **гексетидин** – является антисептическим и противогрибковым средством. Вещество разрушает клеточную оболочку, способствуя гибели микроорганизма, либо нарушает синтез необходимых для его размножения веществ. Противогрибковая активность обусловлена нарушением образования соединений, формирующих мембранны грибка. Гексетидин активен в отношении грамположительных бактерий, грибов рода *Candida*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Proteus spp.* Обладает местным гемостатическим, анальгезирующим, обволакивающим и дезодорирующими действием. После однократного применения эффект продолжается на протяжении 10-12 ч. Гексетидин несовместим с окислителями. Используется и для полости рта.

Производное ароматических диамидов **гексамидин** используется как антисептик в водно-спиртовом или водном (менее стабильный) растворе в концентрации 0,1-0,15%. Механизм его antimикробного действия состоит в снижении синтеза белка и разрушении мембранны микробных клеток за счет катионных свойств. Спектр бактериостатического действия гексамидина узкий и в основном охва-

тывает грамположительные бактерии. Гексамидин начинает действовать в течение первых 5 мин, что делает его актуальным при применении на здоровой коже. Не рекомендуется использовать его на слизистых оболочках. Отмечается синергетическая комбинация с хлоргексидином и хлорокрезолом.

**Фурацилин**, производное нитрофурана, обладает широким антибактериальным спектром действия, включая кишечную палочку, стафилококки, стрептококки, палочки паратифа, возбудителя газовой гангрены. Оказывает тормозящее влияние на пенициллины сульфаниламидоустойчивые группы микроорганизмов с медленно развивающейся устойчивостью к фурацилину. Механизм противомикробного действия основан на угнетении дегидрогеназ – ферментов, принимающих участие в окислительно-восстановительных процессах. Кроме того, фурацилин способствует процессу эпителизации. Раздражающего и токсического влияния не оказывает, что дает возможность использовать его в виде примочек, повязок, для промывания полостей и т.д.

Выбор антисептического средства зависит от эффективности и переносимости молекулы вещества. Эффективность антисептического средства определяется спектром противомикробного действия, в т.ч. по отношению к резидентной и транзиторной микрофлоре кожного покрова; быстрым началом действия (менее 3 мин); достаточно большой продолжительностью действия (несколько десятков минут и часов); минимальным снижением активности в присутствии органических веществ и, наконец, формой, пригодной для использования в дерматологии. Хорошая переносимость подразумевает сочетание незначительного раздражения или полного его отсутствия, низкого риска экзематизации и отсутствия системных эффектов. Следует отметить, что идеального антисептика в дерматологической практике не существует, необходимые качества можно найти среди ограниченного числа антисептических веществ.

*Список литературы находится в редакции*

## АНКЕТА\*

### Уважаемые коллеги!

Редакция Издательского дома «Здоровье Украины. Медицинские издания» проводит анкетирование, чтобы узнать ваше мнение по поводу материалов, опубликованных в нашем новом издании «Медицинские аспекты здоровья мужчины». Ваши ответы очень важны, поскольку мы хотим сделать журнал более интересным, информативным и полезным для вас.

#### 1. Какие разделы журнала вызывают у вас интерес?

- |  |   |
|--|---|
| <input type="checkbox"/> Урология                    | <input type="checkbox"/> Гастроэнтерология        |
| <input type="checkbox"/> Сексопатология и андрология | <input type="checkbox"/> Эндокринология           |
| <input type="checkbox"/> Дерматология и венерология  | <input type="checkbox"/> Неврология               |
| <input type="checkbox"/> Кардиология                 | <input type="checkbox"/> Психиатрия и наркология  |
| <input type="checkbox"/> Репродуктология             | <input type="checkbox"/> Неотложные состояния     |
| <input type="checkbox"/> Проктология                 | <input type="checkbox"/> Ортопедия, травматология |
| <input type="checkbox"/> Онкология                   | <input type="checkbox"/> и спортивная медицина    |
| <input type="checkbox"/> Терапия                     |   |

#### 2. Будет ли для вас полезной следующая информация?

- |  |   |
|--|---|
| <input type="checkbox"/> Патология сердечно-сосудистой системы и ее особенности у мужчин | <input type="checkbox"/> Влияние эндокринологических нарушений и заболеваний эндокринной системы на репродуктивную функцию мужчин |
| <input type="checkbox"/> Особенности протекания заболеваний нервной системы у мужчин     | <input type="checkbox"/> Функциональные изменения в организме, характерные для пациентов пожилого возраста                        |
| <input type="checkbox"/> Другие патологии у мужчин .....                                 |   |

#### 3. Какие темы, по вашему мнению, следует освещать в следующих номерах?

.....

#### 4. Не желаете ли вы написать собственную статью? Если да, то на какую тему будет ваша публикация?

.....

#### 5. Оцените по 5-балльной шкале наполнение журнала:

- |  |  |
|--|--|
| <input type="checkbox"/> Необходимость в повседневной работе | <input type="checkbox"/> Форма подачи материалов |
| <input type="checkbox"/> Информативность                     | <input type="checkbox"/> Дизайн                  |
| <input type="checkbox"/> Ваш комментарий .....               |  |

\* Я добровольно передаю указанные в анкете персональные данные ООО «Медицинские аспекты здоровья человека» в соответствии с Законом Украины «О защите персональных данных» № 2297-VI от 01.06.2010 г. Также даю согласие на их использование для получения от компании (связанных с ней лиц, коммерческих партнеров) изданий, информационных материалов, рекламных предложений, а также на помещение моих персональных данных в базу данных компании, неограниченное во времени хранение данных.

### Журнал в подарок!

**Заполненная вами анкета гарантирует получение следующего номера журнала.**

Для этого укажите данные, необходимые для получения журнала по почте:

Ф.И.О. ....  
Специальность .....  
Место работы (название медицинского учреждения и отделения) .....  
Индекс ..... Город (село) ..... Район ..... Область .....  
Улица ..... Дом ..... Корпус ..... Квартира .....  
тел.: раб. ..... дом. ..... моб. .....  
e-mail .....