



№ 3-4 (10-11)
листопад 2017 р.
12 000 примірників*
Передплатний індекс 86683

Здоров'я України[®]

М Е Д И Ч Н А Г А З Е Т А

Урологія

Нефрологія

Андрологія



Доктор медицинских наук,
профессор
Сергей Пасечников

**Актуальные проблемы
лечения и профилактики
инфекций мочевых путей**

Читайте на сторінці **20**



Доктор медицинских наук,
профессор
Алексей Мартов

**Эндоурология:
инновационные методы
в лечении мочекаменной
болезни**

Читайте на сторінці **3**



Доктор медицинских наук,
профессор
Игорь Горпинченко

**Клиническая эффективность
тамсулозина при синдроме
хронической тазовой боли
у мужчин**

Читайте на сторінці **34**



Доктор медицинских наук,
профессор
Дмитро Іванов

**Інфекція
сечовивідних шляхів:
лікування і профілактика
рецидивів**

Читайте на сторінці **10**



Доктор медицинских наук,
профессор
Юрій Гурженко

**Теоретичне обґрунтування
трофічної терапії
хронічного простатиту**

Читайте на сторінці **14**



Лікування розладів сечовипускання при ДГПЗ I та II стадії¹

**Швидкий
початок дії²**

**Уроселективний³:
не визиває клінічно
значущого зниження АТ⁴**

Діє цілодобово⁴

2. Lepor H. Phase III Multisenter placebo-controlled study of Tamsulosin in Benign Prostatic Hyperplasia // Urology. 1998. 51 (6): 892-900.
3. Lowe F.C. Summary of Clinical Experiences with Tamsulosin for the treatment of Benign Prostatic Hyperplasia // Reviews in Urology. 2005. Vol. 7 (suppl 4): S13-S21.
4. Інструкція для медичного застосування препарату Флосін[®] від 24.11.2016 № 1275.

Флосін[®]
тамсулозину гідрохлорид 0,4 мг

СКОРОЧЕНА ІНСТРУКЦІЯ

ЛІКАРСЬКА ФОРМА. Капсули тверді з модифікованим вивільненням.
ФАРМАКОТЕРАПЕВТИЧНА ГРУПА. Засоби, що застосовуються при доброякісній гіперплазії передміхурової залози. Антагоністи альфа-адренорецепторів. Код АТХ G04C A02.
ФАРМАКОЛОГІЧНІ ВЛАСТИВОСТІ. Флосін вибірково та ефективно зв'язується з постсинаптичними α_{1A} -адренорецепторами, зокрема, з адренорецепторами підтипу α_{1A} . Це призводить до зниження тону гладкої мускулатури передміхурової залози, сечовивідного каналу. Тамсулозин збільшує максимальну об'ємну швидкість сечовипускання. Розслаблюючи гладкі м'язи передміхурової залози та сечовивідного каналу, він зменшує обструкцію сечовивідних шляхів і, тим самим, полегшує сечовипускання. Він також покращує резервуарну функцію, яка часто порушена через нестабільність сечового міхура. У дослідженнях тамсулозину клінічно значущого зниження артеріального тиску не спостерігалось.
ПОКАЗАННЯ. Лікування функціональних розладів з боку нижніх сечовивідних шляхів при доброякісній гіперплазії передміхурової залози (ДГПЗ).
ПРОТИПОКАЗАННЯ. Гіперчутливість до тамсулозину гідрохлориду, включаючи медикаментозно-індукований ангіоневротичний набряк, або до будь-якої з допоміжних речовин; наявність в анамнезі ортостатичної гіпотензії; тяжка печінкова недостатність.
СПОСІБ ЗАСТОСУВАННЯ ТА ДОЗИ. Рекомендована доза для дорослих – 1 капсула щоденно, після сніданку.
ПОБІЧНІ РЕАКЦІЇ: запаморочення, головний біль, неприємність, паллітація, ортостатична гіпотензія; риніт; запор, діарея, нудота, блювання; висипання; висипання, ангіоневротичний набряк, свербіж, кропив'янка; ретроградна еякуляція, припікання; астенія.
КАТЕГОРІЯ ВІДПУСКУ. За рецептом.

За повною детальною інформацією звертайтеся до інструкції для медичного застосування затвердженої МОЗ України 24.11.2016 № 1275 РП № UA/8350/01/01.



**BERLIN-CHEMIE
MENARINI**



**Гальмування росту
передміхурової залози¹**

**Покращення
сечовипускання^{1,2}**

Протизапальна дія¹

**Лікування хронічних
простатитів¹**

**Не впливає на
статеву функцію¹**

1. Інструкція для медичного застосування препарату Простамол[®] уно від 20.03.2017 № 295.
2. Розлади сечовипускання при доброякісній гіперплазії передміхурової залози I та II стадії та хронічному простатиті по класифікації Alken.

Простамол[®] уно
густого спиртового екстракту із плодів пальми піллоподібної (Serenoa repens) 320 мг

СКОРОЧЕНА ІНСТРУКЦІЯ

ЛІКАРСЬКА ФОРМА. Капсули м'які.
ФАРМАКОТЕРАПЕВТИЧНА ГРУПА. Засоби для лікування доброякісної гіпертрофії передміхурової залози. Код АТХ G04C X02.
ФАРМАКОЛОГІЧНІ ВЛАСТИВОСТІ. Дія екстракту із плодів пальми піллоподібної (Serenoa repens) пов'язується з його антиандрогенним ефектом, а саме із блокуванням зв'язування ДГТ з рецептором, що призводить до гальмування активності 5 α -редуктази. Інші фактори, що також можуть гальмувати ріст тканин передміхурової залози: гальмування зв'язування рецепторів пролактину та порушення процесів передачі сигналу, протизапальна дія за рахунок гальмування дії 5-ліпоксигенази, гальмування проліферації епітелію передміхурової залози, протинабрякова дія Простамол[®] уно не впливає на статеву функцію.
ПОКАЗАННЯ. Розлади сечовипускання при доброякісній гіперплазії передміхурової залози I та II стадії та хронічному простатиті по класифікації Alken.
ПРОТИПОКАЗАННЯ. Підвищена чутливість до діючої речовини або до інших допоміжних речовин.
СПОСІБ ЗАСТОСУВАННЯ ТА ДОЗИ. Застосовувати по 1 м'якій капсулі препарату Простамол[®] уно щоденно в один і той же час.
ПОБІЧНІ РЕАКЦІЇ: рідко – гастрит, гіперемія, розлади, включаючи відчуття дискомфорту з боку травного тракту, нудота, біль у шлунку; алергічні реакції, наприклад шкірні висипання або набряк шкіри.
КАТЕГОРІЯ ВІДПУСКУ. Без рецепта.

За повною детальною інформацією звертайтеся до інструкції для медичного застосування затвердженої МОЗ України від 20.03.2017 № 295.

Виробник Флосін[®] – Менаріні – Фон Хейден ГмБХ, Німеччина.
Місцезнаходження. Лейпцигштрассе 7-13, 01097 Дрезден, Німеччина.
Виробник Простамол[®] уно – БЕРЛІН-ХЕМІ АГ.
Місцезнаходження. Глінкер Вег 125, 12489, Берлін, Німеччина.
За додатковою інформацією щодо лікарського засобу звертатися до
Представництва «Берлін Хемі/А. Менаріні Україна ГмБХ»
м. Київ, 02098, вул. Березняківська, 29. Тел.: 494 33 88. Факс: 494 33 89

Інформація про лікарський засіб,
призначена для медичних та фармацевтичних працівників.

UA_Prost_Flos 01-2017_print_V2
Затверджено до друку 01.04.2017



Bionorica®

Запалення сечових шляхів?
Камені нирок?

Канефрон® Н



- німецька якість фітопрепарату
- значний досвід призначень різним віковим групам та категоріям пацієнтів¹⁻³
- потенціювання протизапальної терапії⁴



**ПАНАЦЕЯ
ПРЕПАРАТ
РОКУ 2012**

Розкриваючи силу рослин

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

Канефрон® Н

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

Показання. Базисна терапія, а також як компонент комплексної терапії при гострих та хронічних інфекціях сечового міхура і нирок; хронічні неінфекційні захворювання нирок; профілактика утворення сечових каменів. Протипоказання. Підвищена індивідуальна чутливість до компонентів препарату. Пептична виразка у стадії загострення. Краплі не слід застосовувати як монотерапію у випадках порушень функції нирок. Не слід застосовувати Канефрон® Н для діуретичної терапії набряків, спричинених серцевою або нирковою недостатністю. Умови відпуску. Без рецепту.

Канефрон® Н таблетки в/о Р.П. № UA/4708/02/01 від 22.12.2016, **Канефрон® Н** краплі оральні Р.П. № UA/4708/01/01 від 22.12.2016.

Джерело: 1 - Медведь В.И., Исламова Е.В. (2009) Безопасность Канефрона Н во время беременности: от клинического опыта к доказательствам. Мед. аспекты здоровья женщины, 3(20): 2-5. 2 - Кравченко Н.Ф. Мурашко Л.Е. (2008) Использование препарата Канефрон® Н для профилактики и лечения гестоза при патологии мочевыделительной системы. Репрод. здоровье женщины, 1 (35): 48-51. 3 - Каладзе Н.Н., Слободян Е.И. (2012) Патогенетически ориентированный метод оптимизации восстановительного лечения детей, больных хроническим пиелонефритом. Соврем. педиатрия, 2(42): 124-129. 4 - Дудар І.О., Лобода О.М., Крот В.Ф. та ін. (2009) 12-місячне порівняльне дослідження застосування препарату Канефрон® Н у лікуванні хворих із інфекцією сечової системи. Здоров'я людини, 3(30): 85-90.

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

Эндоурология: инновационные методы в лечении мочекаменной болезни

Мир не стоит на месте. К счастью, медицина тоже постоянно развивается, совершенствуя свои методы и инструменты, и сегодня мы имеем возможность наблюдать, как ежегодно в клиническую практику внедряются эффективные инновации. Говоря о хирургических специальностях, нельзя не отметить стремительное развитие эндоскопических технологий. В настоящее время практически любая классическая оперативная техника имеет свой менее инвазивный, менее опасный и более удобный эндоскопический аналог. Это утверждение будет абсолютно справедливым и в отношении современной урологии.

Ярким примером тому стал состоявшийся в июне этого года конгресс Ассоциации урологов Украины, на котором эндоскопическим техникам была посвящена целая секция. Следует также упомянуть еще об одном интересном мероприятии, прошедшем 24 октября в Киеве. Речь идет об интерактивной видеолекции на тему «Инновации в лечении мочекаменной болезни», собравшей в зале киевской аудитории десятки столичных специалистов, а перед экранами в студиях других городов – сотни практикующих врачей из многих областей Украины: Одесской (модератор профессор Ф.И. Костев), Днепропетровской (модератор профессор В.П. Стусь, г. Днепр, и И.Б. Белый, г. Кривой Рог), Запорожской (модератор профессор А.А. Люлько), Львовской (модератор профессор Ю.Б. Борис), Винницкой (модератор Л.И. Лонский), Закарпатской (модератор А.А. Бучок), Тернопольской (модератор доцент В.В. Твердохлеб), а также зрителей из других стран, имевших возможность следить за ходом мероприятия в режиме онлайн. В качестве модераторов мероприятия в киевской студии выступили заведующий отделом мочекаменной болезни ГУ «Институт урологии НАМН Украины», профессор, доктор медицинских наук Василий Васильевич Черненко и заместитель директора по научной работе ГУ «Институт урологии НАМН Украины», профессор, доктор медицинских наук Александр Владиславович Шуляк.



Хедлайнером мероприятия выступил ведущий специалист в области эндоскопической урологии, президент Российского общества по эндоурологии и новым технологиям, профессор кафедры эндоскопической урологии Российской медицинской академии последипломного образования, заведующий отделением урологии городской клинической больницы им. Д.Д. Плетнева г. Москвы, профессор, доктор медицинских наук Алексей Георгиевич Мартов.

Общими тенденциями современной эндоскопической хирургии мочекаменной болезни (МКБ) являются: снижение травматичности, постоянное совершенствование оборудования, миниатюризация инструментов, совершенствование методик, многофакторность воздействия, расширение показаний, проведение комбинированных (сочетанных) операций, операций «стационара одного дня», внедрение методик в детскую практику. За последние 30–40 лет существенно изменилась врачебная стратегия в лечении камней. Так, сегодня мы можем констатировать, что большинство оперативных вмешательств по поводу МКБ производится эндоскопически (чаще всего это трансуретральная или перкутанная литотрипсия) (табл.1).

Каковы же основные современные инновации в трансуретральном эндоскопическом лечении МКБ? Во-первых, это внедрение в широкую клиническую практику эндоскопов и видеоэндоскопов новой генерации. Во-вторых, это широкое применение лазеров для литотрипсии. Также сегодня мы отмечаем появление на профессиональном медицинском рынке усовершенствованных экстракторов, мочеточниковых кожухов. Активно развиваются такие направления, как фиброоптическая пиелокаликотомия и робототехника. Если последняя инновация пока не является широкодоступной,



то современная ригидная уретропиелоскопия – метод, которым широко пользуются большинство ведущих урологов начиная с 80-х годов прошлого века. Однако и в этой, казалось бы, рутинной методике есть место инновациям. Так, сегодня мы получаем возможность работать с ригидными фиброоптическими минископами, имеющими наружный размер 6–9 Fr, размер инструментального канала 3–5 Fr, обладающими двумя каналами и подвижностью окуляра, атравматичностью дистального конца, телескопическим дизайном рабочей части и др. Важно отметить, что новое поколение ригидных уретропиелоскопов имеет центральное расположение рабочего канала, в отличие от более ранних образцов, в которых рабочий канал был расположен дистальнее центральной оси.

Кроме того, современные эндоскопы имеют улучшенные фиброоптические характеристики, развитие цифровых технологий позволяет сегодня использовать в работе современные видеоэндоскопы с отличным качеством видео. Среди важных современных «доработок» стоит также отметить наличие керамической вставки в рабочем канале эндоскопа, позволяющей избежать повреждения в результате воздействия лазера. Эндоскопы прошлых поколений не выдерживали лазерного воздействия энергией в 0,8 Дж, а современные инструменты с керамической вкладкой устойчивы к нагрузке до 4 Дж. Новое поколение гибких уретропиелоскопов (например, «Кобра») имеют по 2 рабочих канала диаметром 3,3 Fr.

Если говорить о личном опыте, то одной из новинок, которую мы внедрили в нашу клиническую практику, является технология видеофиброуретероскопии с Ho-YAG-уретеролитотрипсией. Данная технология высокоэффективна, многофункциональна и удобна в применении. Гибкие зонды диаметром от 200 мкм позволяют осуществлять как контактное, так и бесконтактное дробление без значительной миграции камней. Нами также в последнее время широко используется т.н. Tm-fiber-лазер, который генерирует «квазиимпульс», имеет волокна толщиной 200–400 мкм, что позволяет осуществлять как фрагментацию, так и «dusting» (дословно – распыление) конкрементов. Tm-fiber-лазер не создает пропульсии, что также является крайне важной характеристикой.

Очень интересно наблюдать за современными инновациями в области усовершенствования экстракторов и ловушек для камней. Современные экстракторы и ло-

вушки гибкие, атравматичные, эффективные и безопасные. Они имеют прочную нитиноловую основу и диаметр всего 1,5–2,5 Fr.

Стремительными темпами развивается сегодня трансуретральная хирургия камней почки (пиелокаликотомия-трипсия). Широкое внедрение этих методик стало возможным только после появления качественных оптических инструментов и гибких зондов, экстракторов, ловушек. В своих публикациях всемирно известные ведущие оперирующие урологи отмечают высокую эффективность трансуретральной фибропиелокаликотомии. В таблице 2 представлены сводные результаты внедрения указанной методики в практику. Важно отметить, что полученные в нашей клинике результаты отличаются высоким уровнем достоверности, что обеспечивает дальнейшую жизнь методики в нашей практике.

Разумеется, как и у любого метода, у трансуретральной фибропиелокаликотомии имеются определенные ограничения. К таковым можно отнести особенности анатомического строения чашечно-лоханочной системы (острый чашечно-лоханочный угол, большая длина и малая ширина шейки) и большие размеры конкремента. В случаях прогнозируемой неудачи при трансуретральной фибропиелокаликотомии мы прибегаем к перкутанной методике.

Основными инновациями в перкутанном эндоскопическом лечении МКБ являются: 3D-моделирование перкутанной нефролитотрипсии (ПНЛ), внедрение новых методик пункционного доступа, модификация инструментария, развитие мини-перкутанной хирургии МКБ + внедрение современных лазеров, широкое использование бездренажной ПНЛ, ПНЛ в положении больного лежа на спине, совершенствование методов комбинированной внутривисцеральной хирургии.

Модификация инструментария для ПНЛ особенно интересна. Так, сегодня разработаны нефроскопы для ПНЛ без экстракции, комбинированные литотрипторы. Широко внедряется в клиническую практику лазерная нефролитотрипсия. Отмечается уменьшение размеров нефроскопов, усовершенствование конструкции экстракторов. Активно развивается робототехника в ПНЛ. Из применяемых в нашей клинике инноваций стоит также упомянуть использование комбинированного литотриптора Shockpulse SE (ультразвук (УЗ) + ударная волна). Следуя в ногу со временем, мы все чаще используем инструменты для мини-ПНЛ-доступа, диаметр которых составляет 22–14 Fr. Есть в нашем арсенале и ультрамини-ПНЛ (13–9 Fr), и микро-ПНЛ (8–4,85 Fr) инструменты.

Делясь опытом, хотелось бы рассказать о проблемах моновариантной мини-ПНЛ, которые возникают при лечении МКБ с крупными камнями. Определенные сложности создает очень маленький размер инструментов и, соответственно, миниатюрность доступа. По этим причинам зачастую увеличивается длительность литотрипсии (да и самой операции), а УЗ-литотрипсия и вовсе становится невозможной. Мы также сталкиваемся с ограничениями литоэкстракции, эндовизуализации ча-

Таблица 3. Преимущества и недостатки мини-ПНЛ vs стандартная ПНЛ (R. Clayman и соавт., 2007)		
Преимущество	Идентичность	Недостатки
Травма паренхимы минимальна	Количество койко-дней	Эндовизуализация снижена за счет мини-размера
	Время операции	Камни >2 см удалить невозможно/сложно
	Наркоз	Меньше доля SFR

шечно-лоханочной системы, форсированной ирригацией. Плюсы и минусы мини- и стандартной ПНЛ в целом отражены в таблице 3.

Мини-ПНЛ также имеет ограничения в использовании при коралловидной форме камней. N. Zhong и соавт. (2007) отмечают, что при таких камнях и одноэтапной операции SFR («stone free rate» – состояния, свободные от камней) составляет не более 39,1%. Что касается ультра-мини-ПНЛ, то у нас имеется собственный опыт. Мы наблюдали 60 пациентов в возрасте от 20 до 68 лет, имеющих размер камня <2,5 см. Диаметр доступа составил 12 Fr. Время операции (в среднем) – 65,4 мин, геморрагических осложнений не было. SFR при 1-этапной ПНЛ составил 80% (48 больных). Мы считаем этот результат хорошим, что лишний

Таблица 2. Результаты трансуретральной фибропиелокаликотомии		
Авторы	Количество пациентов, чел.	Частота отсутствия камней после лечения, %
Breda и соавт.	51	85,1
Cocuzza и соавт.	44	93,1
Kruck и соавт.	108	77
Pap и соавт.	56	71
Resorlu и соавт.	46	87
А.Г. Мартов и др.	43	89

Таблица 1. Изменение стратегии в лечении МКБ					
Вид лечения	1970	1980	1990	2000	2010
Дистанционная литотрипсия, %	0	70	75	60	30
Трансуретральная или перкутанная литотрипсия, %	0	5	15	35	60
Лапароскопия и ретроперитонеоскопия, %	0	0	<1	5	10
Открытая операция, %	100	25	10	<1	<1

Продолжение на стр. 4.

Продолжение. Начало на стр. 3.

раз подтверждает необходимость дифференцированного подхода к выбору инструментов для ПНЛ. Малый диаметр фиброскопа — не всегда преимущество, и об этом нельзя забывать, даже если очень хочется испытать новинку на практике.

Сегодня все большую популярность приобретает бездренажная техника ПНЛ. Основные особенности данного метода:

- без нефростомы, но на стенте или катетере;
- полностью бездренажная система;
- эффективность до 93%;
- более высокие показатели обструктивных послеоперационных осложнений.

Показаниями к применению бездренажной ПНЛ являются:

- уверенность в полном удалении камней;
- отсутствие выраженного кровотечения;
- отсутствие перфорации чашечно-лоханочной системы;
- использование одиночного доступа.

Еще одной инновацией является выполнение ПНЛ в положении больного лежа на спине. Впервые о возможности выполнения ПНЛ у пациентов в таком положении сообщил испанский уролог G. Valdivia-Uria в 1987 году. Метод считается спорным, многие хирурги наотрез отказываются внедрять его в свою практику. Однако мы в нашей клинике имеем довольно успешный опыт его внедрения. Так, мы наблюдали 46 больных в возрасте 19-67 лет, размеры камней у пациентов составляли от 1,5 до 7 см. Коралловидные камни определялись в 28% случаев. Всем пациентам была произведена ПНЛ в положении лежа на спине. Среднее время операции составило 63 мин, SFR — 76,1%, частота дополнительных вмешательств — 19,6%, средние сроки дренирования почки — 7 сут. Послеоперационный койко-день равнялся 10, наиболее частыми осложнениями были кровотечения (8,7%), обострение пиелонефрита (21%).

На основании этого опыта мы сформулировали следующие преимущества ПНЛ в положении больного лежа на спине:

- снижается частота кардиоциркуляторных и дыхательных расстройств;
- фрагменты камней легче вымываются по кожуру Amplatz или тубусу нефроскопа;
- хирург может оперировать сидя;
- имеется безопасный доступ к передним чашечкам почки;
- уменьшается опасность повреждения кишки (хотя данное утверждение достаточно спорно);

• возможна комбинация ante- и ретроградного доступа к верхним мочевым путям.

Именно последний тезис я считаю наиболее важным. Подход к ПНЛ в положении больного лежа на спине должен быть максимально взвешенным, поскольку данная техника имеет ряд недостатков, среди которых: более выраженная подвижность почки; затрудненный доступ к задним чашечкам; ограничение в создании нескольких доступов; сложность и опасность дилатации доступа; ограничение движений ригидным нефроскопом; необходимость в фибронефроскопии; ограничение осмотра всей чашечно-лоханочной системы; большая длительность операции. Впрочем, справедливости ради следует отметить, что длительность операции зависит от мастерства и опыта хирурга. Результаты операций ПНЛ на спине, опубликованные в научной литературе, приведены в таблице 4.

Сегодня бытует мнение, что новым стандартом для ПНЛ является эндоскопическая комбинированная внутрипочечная хирургия МКБ. У нас также имеются свое мнение и свой опыт. Сочетанная ПНЛ + уретерореноскопия (УРС) проводилась нами неоднократно, в исследование попали

Таблица 4. Результаты проведения у пациентов ПНЛ в положении лежа на спине: мировой опыт

Авторы	Эффективность, %	Время операции, мин
G. Valdivia-Uria	93	15-240
A. Shoma	89	—
M. De Sio	88,7	25-120
D. Steele	91	15-300
T. Manohar	95	20-250
E. Neto	70,5	60-300
X. Zhou	69,6	45-350
A. Rana	84	45-110
А.Г. Мартов	76,1	32-105

50 больных с МКБ. У 37 из них была выполнена ПНЛ, у 13 — мини-ПНЛ. Возраст больных составил 53±10,7 года. Размеры камней — 2,5-7 см. У 64% больных имелись камни как в почках, так и в мочеточнике, у 54% камни были коралловидной формы, у 16% пациентов наблюдалась стриктура лоханочно-мочеточниковой системы. 22% пациентов



были с нефростомой, 54% — имели рецидивные камни. ПНЛ + УРС была произведена всем пациентам, из них у 82% — через нижнюю чашечку, у 16% — через среднюю, у 2% — через верхнюю. Необходимость фиброскопии возникла у 32% больных при ПНЛ и у 38% — при УРС. Среднее время операции составило 67 мин. 84% больных были полностью освобождены от камней. Дополнительные вмешательства потребовались 16% пациентов. У 4% больных возникло послеоперационное осложнение в виде кровотечения, у 12% — в виде обострения пиелонефрита. Эти результаты мы считаем хорошими, они существенно не отличаются от тех, что опубликованы в современной медицинской литературе.

Говоря об оперативных техниках, важно не забывать, что МКБ — это комплексная проблема, к решению которой необходим разносторонний подход. Даже очень успешно выполненная операция не может решить всех проблем. Так, удалять резидуальные фрагменты после перкутанной и трансуретральной эндохирургии, дистанционной литотрипсии необходимо с помощью медикаментозной терапии. Для решения этой задачи в нашей клинике уже много лет успешно применяется препарат Канефрон Н® («Бионорика», Германия). Канефрон Н® обеспечивает целый комплекс эффектов, среди которых: антимикробный, противовоспалительный, диуретический, спазмолитический, противорецидивный. Отхождение резидуальных камней на фоне приема препарата Канефрон Н® происходит быстрее: в течение 5 сут у 73% больных (для сравнения, без Канефрона — только у 33% пациентов). Кроме того, Канефрон Н® способствует достижению более длительной ремиссии, усиливает выведение солей мочевой кислоты и препятствует выпадению кристаллов.



После завершения лекции участники конференции смогли задать профессору А.Г. Мартову интересные вопросы. Особую активность проявили присутствующие в областных студиях, в столичном зале помогали отвечать на многочисленные вопросы модераторы мероприятия — профессора А.В. Шуляк и В.В. Черненко. Вот несколько наиболее интересных вопросов, на которые отвечал профессор А.Г. Мартов.

С какими осложнениями при использовании мочеточниковых кожных Вы сталкивались?

— Несмотря на то что наша клиника очень давно практикует эндоскопические техники, в нашей практике не встречалось осложнений при использовании мочеточниковых кожных. Хотя определенные поражения слизистых оболочек, не имеющие клинических последствий, мы, безусловно, отмечали. Осложнения могут возникнуть при узком мочеточнике, однако в этой ситуации мы устанавливаем стент, а через несколько дней (после того как мочеточник теряет свой первоначальный тонус) использование кожных становится безопасным.

Насколько широко у Вас применяется электрогидравлическая цистолитотрипсия и уретеролитотрипсия? Какие при этом ирригационные растворы Вы используете?

— На самом деле гидравлический литотриптор мы сегодня применяем крайне редко. Преимущественно используем импульсный. Однако от применяемой методики не зависит выбор раствора. Как и 30 лет назад, во времена гидравлических литотрипторов, мы используем только физиологический раствор и 5% раствор глюкозы.

Какие методы медикаментозной терапии для отхождения камней Вы используете чаще всего? Как

относитесь к α-блокаторам? Считаете ли Вы их клинически ценными?

— Мы используем весь арсенал современных медикаментов. Например, мы часто используем препарат Канефрон Н®. Что касается α-блокаторов, то мы можем подтвердить, что клинический эффект они оказывают, хотя, безусловно, не все. Тут также необходим дифференцированный подход.

Возможно ли выполнение одномоментно аденомэктомии и дивертикулэктомии лапароскопически? Или необходимо проводить операцию в 2 этапа? Возникали ли у Вас подобные ситуации?

— Я бы даже рекомендовал делать это одномоментно. В нашей клинике мы довольно часто выполняем трансуретральную аденомэктомию и лапароскопическое удаление дивертикула. Имеем хорошие результаты.

В современной литературе имеется много данных о сопровождающем МКБ перинуклеите (склерозирующем процессе), периуретрите, что во многих случаях является независимым фактором задержки мочи. Возможно, этим и объясняется такое большое количество случаев рецидивов камней, особенно коралловидных, односторонних? Как меняется Ваша тактика после перкутанной литотрипсии с учетом понимания того, что остается перипроцесс?

— Моя точка зрения несколько иная. Перипроцесс зачастую провоцируется именно камнями, особенно коралловидными, травматичными, крупными. Повторные операции вызывают дополнительное склерозирование тканей, стриктуры, поэтому бесконечные операции опаснее, чем сами конкременты. Мы стараемся достигать высокого процента SFR, у пациентов со стриктурами или выраженным перипроцессом производим мониторинг состояния после операции (через 1, 3, 6 мес) с помощью МРТ-визуализации.

Всегда ли проводится литотрипсия конкрементов, которые находятся в верхней и нижней чашках и никак не проявляются клинически?

— Нужно детально изучить анамнез. Отсутствие симптомов на момент осмотра не означает, что пациент не испытывал болезненных ощущений или даже эпизодов почечной колики в прошлом. Если удастся узнать о таких ситуациях в прошлом, следует констатировать подвижность камня. Мы рекомендуем в таких случаях его удалять. При отсутствии симптомов в прошлом и настоящем операция показана только представителям социально значимых профессий: летчикам, шахтерам, морякам.

Какие растворы Вы используете в своей практике для перкутанной ирригации?

— Самым безопасным является физиологический раствор. Гиперосмолярный опасен развитием гипергидратации.

Как часто в Вашей практике встречаются резидуальные камни?

— Встречаются, и достаточно часто. Об отсутствии резидуальных камней в своей практике говорят обычно те, кто мало оперирует. Мы в нашей клинике оперируем много, результаты работы, как правило, публикуем в медицинских журналах. Не скрываем статистики как успехов, так и редких неудач.

Подводя итоги работы симпозиума, можно уверенно говорить о его несомненной полезности и актуальности. Представители отечественной медицины смогли не только познакомиться с инновациями в эндоскопической урологии, но и получить их независимую клиническую оценку. Несомненным преимуществом мероприятия было живое, заинтересованное общение с авторитетными специалистами, в частности, возможность задать много вопросов профессору А.Г. Мартову. Его обстоятельные ответы отражали не только субъективную оценку, но и реальный клинический опыт, что в полной мере соотносится с основным принципом доказательной медицины.

Подготовила Александра Меркулова

Конгрес Асоціації урологів України — 2017: у фокусі міждисциплінарність

15-17 червня 2017 року в м. Києві у приміщенні Торгово-промислової палати відбувся конгрес Асоціації урологів України. Захід був організований за підтримки Національної академії медичних наук (НАМН) України, Міністерства охорони здоров'я (МОЗ) України, Державної установи «Інститут урології НАМН України», Асоціації урологів України, Асоціації сексологів та андрологів України, Національної медичної академії післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика МОЗ України.

Патологія органів сечовидільної системи у структурі захворюваності населення України посідає не останню позицію. Серед найбільш актуальних проблем — сечокам'яна хвороба (СКХ), інфекції сечовидільної системи, онкологічні захворювання й нетримання сечі.

Кожна з цих проблем заслуговує на окреме обговорення. Перелічені патології здатні призвести до формування хронічної ниркової недостатності, на яку в Україні хворіють понад півмільйона громадян, 5 тис. з яких потребують хронічного гемодіалізу. Ця соціально-економічна й медична проблема з року в рік набуває дедалі більшої актуальності.

Під час роботи конгресу були представлені доповіді, присвячені проблемам застосування сучасних методів діагностики та лікування уrolітіазу, інфекцій сечовидільної системи та проведення медикаментозної терапії при порушеннях сечовиділення.

Наукова частина заходу вирізнялася насиченістю, різноманітністю, мультидисциплінарністю і широкоформатністю. Під час симпозіуму фармацевтичної компанії «Астеллас» були розглянуті актуальні питання лікування і профілактики рецидивів інфекції сечовивідних шляхів, гіперактивного сечового міхура (ГАСМ), синдрому нижніх сечових шляхів (СНСШ).

(як тоді вважалося). У разі простатиту насамперед призначали антибактеріальну терапію із додаванням великої кількості інших препаратів та фізіотерапії; при ДГПЗ спершу застосовували лише оперативне лікування, яке з 1980-х років поступово замінили різноманітними медикаментозними методиками.

ГАСМ — синдром порушення функції нижніх сечових шляхів, який характеризується наявністю таких скарг:

- імперативні позиви до сечовипускання (ургентність);
- раптовий позив до сечовипускання, який неможливо відкласти (інакше виникне самовільне виділення сечі, так зване неутримання сечі) — вважається основним та обов'язковим у діагностиці ГАСМ і може супроводжуватися іншими скаргами;
- нетримання сечі — будь-яке мимовільне виділення сечі;
- полакіурія (почашене сечовипускання) — сечовипускання протягом дня >8 разів;
- ніктурія (синонім — ноктурія) — сечовипускання >1 раз вночі.

Наскільки важливою є проблема ГАСМ стало зрозуміло тільки після отримання результатів масштабних соціологічних досліджень, проведених упродовж останніх 10-15 років серед різних популяційних груп (табл. 1).

Поширеність ГАСМ у чоловіків має два піки: перший припадає на вік 30-34 років, другий — 50-54 років; і надалі з віком частота розвитку ГАСМ збільшується. У жінок такої закономірності немає, а частота розвитку ГАСМ у них зростає у віці після 60 років.

Було проведено мультиваріантний аналіз впливу дизурії на життя чоловіків (n=13 000). Сім — максимальний бал, при якому дизурія викликає порушення еректильної функції. Вона має навіть більший вплив на еректильну функцію, ніж вік чоловіків. Менше впливають на розвиток ГАСМ паління, цукровий діабет, захворювання серцево-судинної системи.

Слід згадати прояви ГАСМ після проведення трансуретральної резекції ПЗ. Не завжди патологія ПЗ є причиною дизурії. У 20-30% прооперованих пацієнтів, яких обстежили на піку дизурії, упродовж 3,5 року все ще спостерігалися такі симптоми, як ніктурія (68%) та ургентність (52%). Отже, незважаючи на проведення операції, симптоми дизурії залишилися.

Одним із перших препаратів, спрямованих саме на лікування порушень функції сечового міхура у чоловіків, був тамсулозину гідрохлорид. В Японії тамсулозин застосовують із 1983 року, в Європі — з 1995 року. В 2006 році з'явилися генерики. В наш час застосовуються й інші α_1 -адреноблокатори, але цей препарат залишається основним.

Після початку активного використання α_1 -адреноблокаторів, зокрема тамсулозину, упродовж 1987-1997 років

Вік	Чоловіки, %	Жінки, %	Усього, %
18-29	7,8	10,2	9,0
30-34	9,3	8,9	9,1
35-39	5,6	10,6	8,1
40-44	8,4	11,1	9,7
45-49	7,8	11,4	9,6
50-54	9,7	10,3	10,0
55-59	9,9	13,5	11,7
60-64	15,6	15,8	15,7
65-69	16,1	14,0	15,0
Старше 69	23,4	21,1	22,0
Усього	11,1	13,2	12,2

значно збільшилася різноманітність медикаментозних методів лікування та мінімальних інвазивних втручань.

Поява холінолітиків (ХЛ), які позиціонували насамперед як «жіночі» препарати, значно збільшила можливості лікування ургентності й частого сечовипускання. Тож сьогодні антихолінергічні засоби (М-холінолітики) є препаратами вибору лікування ГАСМ згідно з протоколами.

ХЛ властиві такі загальні ознаки:

- їхня ефективність проявляється тільки під час застосування; після закінчення курсу лікування ефект доволі швидко зникає (хоча наш власний досвід довів, що у великій частини пацієнтів (як правило, це молоді жінки) прийом якісних ХЛ протягом щонайменше 3 міс запобігає рецидиву дизурії або ж вона проявляється менш активно і не потребує подальшого лікування);
- лікування має тривати не менш як 3-6 міс.

До загальних побічних ефектів ХЛ (значно менш виражені в сучасних ХЛ) належать:

- найчастіше — сухість у роті;
- рідко — закрепи, нудота, діарея;
- дуже рідко — розпливчастість предметів (пелена перед очима), сонливість, головний біль, серцебиття, сухість шкіри.

Розглянемо питання використання ХЛ у чоловіків, відповівши на такі запитання:

- Чи це використання так само ефективне, як і у жінок?
- Чи не зростає кількість ускладнень при лікуванні ДГПЗ?
- Чи зберігається їхня терапевтична дія при тривалому прийомі (ефект звикання)?
- Чи не прогресують побічні ефекти?

Препаратами для лікування ГАСМ згідно із сучасними рекомендаціями є:

- антимускаринові препарати: толтеродин, тропіум, дарифенацин, оксипутинін;
- адренергічні препарати: мірабегрон.

На сьогодні золотим стандартом ХЛ є соліфенацину сукцинат (Везикар). У ході великої кількості досліджень була продемонстрована його вірогідно більша ефективність і менша частота розвитку побічних ефектів порівняно з оксипутиніном і детрузитолом. Препарат справляє тривалий ефект, денна доза препарату вживається 1 раз на добу. За результатами більш як 10 багаточислових досліджень соліфенацину сукцинату була підтверджена ефективність препарату в лікуванні усіх симптомів ГАСМ. Важливі дані були отримані під час великого дослідження STAR, у ході якого порівнювали ефективність соліфенацину сукцинату і найкращий до появи останнього ХЛ толтеродин у пролонгованій формі (в Україні не зареєстрована).

Дослідження проводилося в 17 країнах Європи за участю 1355 пацієнтів протягом 12 тиж, але згодом було продовжене до року. На підставі даних дослідження було встановлено, що за абсолютною більшістю показників соліфенацину сукцинат (Везикар) виявився кращим за толтеродин, ефективним при лікуванні усіх симптомів ГАСМ, а обидва ці препарати за ефективністю зменшення усіх симптомів були вірогідно кращими, ніж плацебо. Також було проведено аналіз розвитку побічних дій для визначення безпечності застосування препарату в чоловіків. Встановлено, що у більшості пацієнтів відзначалася гарна переносимість препаратів, не спостерігалося розвитку толерантності при тривалому використанні, у понад 60% пацієнтів зникло нетримання сечі, 40% учасників з ургентними позивами позбулися їх наприкінці лікування. Було зафіксовано (11%) незначну кількість випадків основної побічної дії ХЛ — сухості у роті.

На підставі проведених досліджень можна зробити висновок, що Везикар має кращий профіль безпеки, а також він більш ефективний стосовно лікування всіх симптомів ГАСМ і більш зручний у застосуванні (приймають 1 раз на день).

Повернемося до питання виникнення частоти ГАСМ у чоловіків. Важливою причиною його виникнення є розвиток хронічних запальних захворювань ПЗ.

Продовження на стор. 10.



Професор кафедри хірургії та урології Буковинського державного медичного університету (м. Чернівці), доктор медичних наук В.І. Зайцев присвятив свій виступ актуальним питанням лікування ГАСМ.

— Проблема гіперактивного сечового міхура — важливе соціальне та медичне питання, яке донедавна офіційна медицина практично не вирішувала, хоча від цього захворювання потерпає чимало українців. Досі цій проблемі приділяли несправедливо малу увагу, що зумовлено як власне медичними причинами (захворювання не призводить до смертельних наслідків і рідко — до інвалідності), так і психологічними проблемами відповідної категорії пацієнтів (відчуття незручності, сорому, відтак — замовчування факту захворювання). Відсутність адекватної інформації у пресі та медичних джерелах призвело до того, що більшість лікарів, на жаль, досі не здатні адекватно діагностувати й лікувати ГАСМ. Лише в останні 10-15 років ГАСМ почали приділяти достатню увагу, що можна пояснити значними успіхами медицини в розробленні нових методів лікування захворювання і кращим розумінням особливостей виникнення та перебігу ГАСМ. Завдяки накопиченню значного досвіду практичного використання М-холінолітичних препаратів (у тому числі нових даних багаточислових клінічних досліджень) було розширено та уточнено показання до їхнього використання не тільки у жінок (як традиційно вважалося), а й у чоловіків. Важливим кроком стало запровадження нового покоління М-холінолітичних препаратів зі значно покращеним співвідношенням ефективності/толерантності, а також нового класу препаратів, які ефективні при цих розладах — стимуляторів β_3 -адренорецепторів детрузора.

Зрозуміло, що появу дизурії у чоловіків традиційно пов'язували із захворюваннями передміхурової залози (ПЗ), наприклад, запальними або з новоутвореннями, насамперед доброякісною гіперплазією ПЗ (ДГПЗ). Це привело до появи терміна «симптоми з боку нижніх сечових шляхів» (тобто дизурія, що пов'язана із ДГПЗ), а також до внесення змін до протоколів терапії ДГПЗ. Сьогодні на перший план виходить лікування саме означених симптомів, а не тільки самої ПЗ, як це було раніше. Ще 10-15 років тому лікування дизурії у чоловіків було спрямоване на ліквідацію першопричини

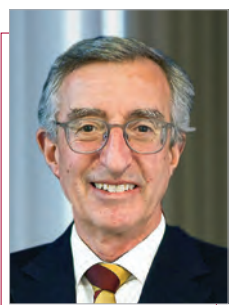
ELUTS-2017: нове в консервативному лікуванні симптомів нижніх сечових шляхів

12-14 жовтня у м. Берліні відбувся перший Європейський з'їзд із симптомів нижніх сечових шляхів (ELUTS-2017), організований Європейською асоціацією урології (EAU) за сприяння Європейської школи урології (ESU) та Європейської урогінекологічної асоціації (EUGA). Наукова програма заходу включала доповіді провідних урологів, які досліджують цю надзвичайно актуальну проблему.



Співорганізатор ELUTS-2017, генеральний секретар EAU професор Крістофер Чапл (Велика Британія) під час свого виступу наголосив, що в урології часто нехтують веденням симптомів

нижніх сечових шляхів (СНСШ) і багато хто з лікарів не вважають цю галузь такою ж цікавою, як, наприклад, ендурологія. Тим часом актуальність цієї проблеми щороку зростає у зв'язку з постарінням населення, адже поширеність СНСШ зростає з віком. Окрім того, асоційовані симптоми, зокрема ті, що пов'язані з нетриманням сечі, значно погіршують здоров'я та якість життя пацієнтів, особливо жіночої популяції. У чоловіків старшого віку симптоми накопичення є найчастішою причиною звернення до уролога – навіть у випадках, коли основною проблемою вбачається обструкція виходу сечового міхура внаслідок доброякісної гіперплазії передміхурової залози. На думку професора К. Чапла, ведення СНСШ можна вважати урологічною субспеціальністю, тому урологи повинні постійно вдосконалювати свою майстерність і володіти найсучаснішими методами діагностики та лікування цього захворювання як у чоловіків, так і в жінок.



Голова організаційного комітету ELUTS-2017 професор Франциско Круз (Португалія) зазначив, що якщо СНСШ і не є безпосередньою причиною смерті пацієнтів, проте вони як індикатор сповіщають про виникнення проблеми, погіршують якість життя хворих. Зокрема, ці симптоми не лише порушують нічний сон, а й створюють незручності у повсякденному житті й здатні призвести до тяжких ускладнень. Наприклад, пацієнти похилого віку, прокидаючись уночі для випорожнення сечового міхура, схильні до падінь, унаслідок чого можуть статися переломи, зокрема стегнової кістки.

Під час лікування СНСШ необхідно враховувати всі супутні захворювання пацієнтів. Наразі фахівці висловлюють серйозні побоювання з приводу тривалого застосування антимускаринових препаратів та інших широко використовуваних засобів з антимускариновим ефектом. Водночас деякі функціональні зміни в НСШ можуть виявитися наслідком лікування новоутворень, тому онкоурологи мають продовжувати спостерігати своїх пацієнтів, якщо у них трапляється нетримання сечі після радикальної простатектомії.

На підставі результатів Кокранівського метааналізу було встановлено, що ефективність застосування екстракту *Serenoa repens* стосовно показників балів за шкалою IPSS була такою самою, як і при використанні фінастериду або тамсулозину. Однакова кількість балів за шкалою IPSS і покращення Q_{max} у клінічних дослідженнях *Serenoa repens* порівняно з використанням



Професор Матіас Елке (Німеччина) під час своєї доповіді докладно розглянув питання проведення консервативної терапії СНСШ відповідно до останніх рекомендацій EAU.

Важливу роль у лікуванні СНСШ відіграє фітотерапія. Сучасні лікарські засоби рослинного походження, які застосовують при СНСШ, виготовляють із коріння, насіння, пилку, кори або плодів рослин. Існують препарати, виготовлені з однієї рослини (монопрепарати) і на основі поєднання двох чи більше рослин (комбіновані препарати). До рослин, які найчастіше застосовують під час створення медпрепаратів, належать *Cucurbita pepo* (насіння гарбуза), *Nuroxigoo* (південноафриканська рослина), *Pygeum africanum* (кора африканського сливового дерева), *Secale cereale* (пилка жита), *Serenoa repens* (синонім – *Sabal serrulata*) і *Urtica dioica* (корінь кропиви дводомної).

Перелік можливих важливих речовин включає фітостероли, β -ситостерол, жирні кислоти й лектини. На підставі результатів експерименту *in vitro* встановлено, що рослинні екстракти здатні справляти протизапальні, антиандроєнні й естроєнні ефекти, знижувати рівень глобуліну, що зв'язує статеві гормони, пригнічувати ароматазу, ліпооксигеназу, фактор росту, що стимулює проліферацію клітин передміхурової залози, α -адренорецептори, 5α -редуктазу, мускаринові холінорецептори, дигідропіридинолі й ванілоїдні рецептори, а також нейтралізувати вільні радикали.

Екстракти однієї й тієї самої рослини, виготовлені різними компаніями-виробниками, не завжди демонструють однаковий біологічний або клінічний ефект, тож і не можна очікувати, що один і той самий препарат різних виробників виявлятиме однакову дію. Більш того, навіть один і той самий препарат двох різних партій, виготовлених одним виробником, може містити різну концентрацію активних інгредієнтів. Аналіз сучасних методів екстракції та їхнього впливу на склад і біологічну активність існуючих лікарських засобів, виготовлених на основі екстракту *Serenoa repens*, свідчить про необхідність порівняння результатів різних клінічних досліджень з урахуванням однаковості застосованого валідованого методу екстракції і/або вмісту активних інгредієнтів. Отже, фармакокінетичні властивості одного й того ж рослинного екстракту можуть істотно відрізнятися.

На підставі результатів Кокранівського метааналізу було встановлено, що ефективність застосування екстракту *Serenoa repens* стосовно показників балів за шкалою IPSS була такою самою, як і при використанні фінастериду або тамсулозину. Однакова кількість балів за шкалою IPSS і покращення Q_{max} у клінічних дослідженнях *Serenoa repens* порівняно з використанням

цих препаратів можна інтерпретувати як свідчення терапевтичної еквівалентності цих лікувальних підходів.

Нещодавно були опубліковані багатообіцяючі результати дослідження комбінованої терапії із застосуванням рослинних екстрактів і тамсулозину. Виявилося, що порівняно з монотерапією тамсулозином комбінована терапія екстрактом *Serenoa repens* і тамсулозином була більш ефективною щодо послаблення симптомів накопичення.

Професор М. Елке наголосив, що побічні ефекти фітотерапії зазвичай є слабо вираженими й порівнянними з такими при застосуванні плацебо. Найчастіше повідомлялося про розлади з боку шлунково-кишкового тракту. Утім, у разі призначення препаратів, які містять *Nuroxigoo*, у 0,5% пацієнтів спостерігалася еректильна дисфункція.

Крім згаданої комбінації тамсулозину й екстракту *Serenoa repens*, у лікуванні СНСШ можна застосовувати поєднання α_1 -адреноблокатора з інгібітором 5α -редуктази. α_1 -адреноблокатор починає проявляти свою клінічну дію протягом декількох годин або днів, тоді як повністю виражена клінічна ефективність інгібітора 5α -редуктази розвивається упродовж декількох місяців.

У ході клінічних досліджень науковці вивчали застосування фінастериду в комбінації з альфузозином, теразозином, доксазозином або теразозином, а також призначення дутастериду в комбінації із тамсулозином. Декілька досліджень також були присвячені вивченню ефективності комбінованої терапії порівняно з монотерапією із застосуванням окремо α_1 -адреноблокатора, інгібітора 5α -редуктази або плацебо. Результати досліджень із наступним спостереженням за пацієнтами впродовж 6-12 міс засвідчили, що ефективність послаблення симптомів при застосуванні α_1 -адреноблокатора є більш високою, ніж у випадку призначення фінастериду, проте комбінована терапія не була більш ефективною, ніж монотерапія із застосуванням α_1 -адреноблокатора. У плацебо-контрольованих дослідженнях ефективність лікування в групі α_1 -адреноблокатора завжди була вищою порівняно з групою плацебо, натомість результатів фінастериду не перевищувала такої плацебо. Зокрема, це засвідчили результати дослідження MTOPS, яке тривало 1 рік.

Дані довготривалого (протягом 4 років) спостереження в контексті досліджень MTOPS і CombAT продемонстрували, що комбінована терапія порівняно з монотерапією більш ефективно впливає на симптоми і показник Q_{max} , а також є більш ефективною, ніж монотерапія із застосуванням α_1 -адреноблокатора, стосовно зниження ризику гострої затримки сечі та зменшення потреби в хірургічному втручанні.

Результати, отримані в ході дослідження CombAT, засвідчили більш високу (порівняно з будь-якою монотерапією) ефективність комбінованої терапії стосовно полегшення симптомів і покращення показників швидкості потоку сечі починаючи з 9-го місяця лікування, а також більш високу порівняно з α_1 -адреноблокатором результативність у зниженні ризику гострої затримки сечі та зменшенні потреби в хірургічному втручанні через 8 міс лікування.

У низці досліджень науковці вивчали наслідки припинення прийому α_1 -адреноблокатора після 6-9 міс комбінованої терапії, а також здійснили оцінку симптомів на тлі монотерапії із застосуванням фінастериду через 3 і 9 міс після припинення 9-місячної комбінованої терапії. Полегшення СНСШ, досягнуте завдяки застосуванню комбінованої терапії, зберігалось протягом 3 і 9 міс. Водночас до недоліків належали невелика тривалість цих досліджень і короткий період спостереження після припинення терапії.

У дослідженнях MTOPS і CombAT було встановлено, що комбінована терапія порівняно з монотерапією є більш ефективною стосовно запобігання прогресуванню захворювання, що визначали за збільшенням показника за шкалою IPSS принаймні на 4 бали, за ризиком гострої затримки сечі, інфекцій сечових шляхів, нетримання сечі або за підвищенням показників сироваткового креатиніну на >50% порівняно з вихідними рівнями. Результати дослідження MTOPS продемонстрували, що ризик довготривалого прогресування захворювання (переважно внаслідок збільшення балів за шкалою IPSS) знижувався на 66% при комбінованій терапії (порівняно з плацебо) і більш істотно, ніж у випадку монотерапії із застосуванням як фінастериду, так і доксазозину (на 34 і 39% відповідно).

У рандомізованому контрольованому дослідженні CONDUCT (n=742 пацієнти) упродовж 2 років здійснювали оцінку ефективності й безпечності комбінованої терапії із застосуванням фіксованої комбінації дутастериду і тамсулозину порівняно з тактикою ретельного спостереження. Було встановлено, що комбінована терапія більшою мірою покращувала оцінку симптомів за шкалою IPSS, проте частіше викликала тяжкі побічні ефекти й небажані явища, що призводили до передчасної відміни лікування.

Щодо безпеки лікування, то у дослідженнях комбінованої терапії із застосуванням α_1 -адреноблокатора та інгібітора 5α -редуктази спостерігали побічні ефекти, характерні для цих препаратів, при цьому частота виникнення небажаних явищ була значно вищою порівняно з монотерапією.

Отже, комбінована терапія порівняно з монотерапією із застосуванням α_1 -адреноблокатора або інгібітора 5α -редуктази забезпечує більш істотне полегшення симптомів СНСШ і збільшення показника Q_{max} , а також ефективніше запобігає прогресуванню захворювання. Водночас комбінована терапія призводить до зростання частоти розвитку побічних ефектів. З огляду на це комбіновану терапію α_1 -адреноблокатором та інгібітором 5α -редуктази слід призначати переважно чоловікам із СНСШ помірного або тяжкого ступеня з ризиком прогресування захворювання (більший об'єм передміхурової залози, більша концентрація простатичного специфічного антигена, старший вік, більший залишковий об'єм сечі після сечовипускання, нижчий показник Q_{max} тощо). Ефективною та більш безпечною альтернативою може бути застосування комбінованої терапії тамсулозином і екстрактом *Serenoa repens*.

Підготував **Олексій Терещенко**



Актуальные проблемы современной нефрологии: V съезд нефрологов Украины

21-22 сентября состоялось знаковое событие – V съезд нефрологов Украины. Мероприятие проходило в филармонии «Плеяда» гостеприимного г. Винницы и собрало ведущих экспертов страны в области нефрологии, диализа, а также практикующих врачей нефрологического профиля из всех регионов Украины. По-настоящему праздничная атмосфера, царившая на съезде, не помешала рабочему процессу. Заседание совета координаторов национального реестра, утверждение классификаций, клинических протоколов и рекомендаций, семь насыщенных тематических пленарных заседаний, три научных симпозиума – вот далеко не полный перечень мероприятий, вызвавших огромный интерес аудитории.



После плодотворного заседания Украинской ассоциации нефрологов (УАН) торжественную часть мероприятия открыла президент УАН, руководитель отдела детской нефрологии ГУ «Институт нефрологии Национальной академии медицинских наук Украины» (НАМН Украины), доктор медицинских наук, профессор Ингретта Вартановна Багдасарова. С поздравлениями к участникам съезда также обратились ректор Винницкого национального медицинского университета им. Н.И. Пирогова, академик НАМН Украины, профессор Василий Максимович Мороз и директор департамента здравоохранения Винницкой облгосадминистрации Людмила Алексеевна Грабович.

Первое пленарное заседание «Организация и экономика медико-профилактической помощи больным нефрологического профиля» было посвящено достижениям и насущным проблемам отечественной нефрологии. Так, профессор, доктор медицинских наук Светлана Петровна Фомина (ГУ «Институт нефрологии НАМН Украины») озвучила статистические данные, характеризующие уровень нефрологической заболеваемости среди детского населения Украины, раскрыла суть существующих в отрасли проблем, перечислила задачи, которые должен решать врач при разработке лечебно-профилактических подходов к детям, страдающим различными заболеваниями почек. Симпозиум компании «Юрия-Фарм» был посвящен использованию средств метаболической и инфузионной терапии в рутинной нефрологической практике. В частности, руководитель отдела эфферентных технологий ГУ «Институт нефрологии НАМН Украины», доктор медицинских наук, профессор Ирина Алексеевна Дударь рассказала о проблеме анемии у пациентов с хронической болезнью почек (ХБП) и методах борьбы с ней. Лектор подчеркнула, что по мере прогрессирования заболевания распространенность анемии возрастает и достигает своего максимума в популяции больных, получающих почечнозаместительную терапию. Согласно результатам международных исследований от 23 до 77% пациентов с хронической почечной недостаточностью (ХПН) VD стадии имеют снижение уровня гемоглобина ниже целевых значений. На основании сведений, полученных при анализе Почечной базы данных США (United States Renal Data System, USRDS), установлено, что частота случаев анемии среди пациентов диализных центров составляет 58%. При ведении таких больных следует руководствоваться клиническими практическими рекомендациями по анемии при ХБП, разработанными инициативной группой по улучшению глобальных исходов заболеваний почек (Kidney Disease: Improving Global Outcomes, KDIGO, 2012). Своевременная коррекция анемии и достижение целевых значений уровня гемоглобина способствуют замедлению темпов прогрессирования ХПН, снижают риск госпитализаций, наступления кардиоваскулярных событий и смерти от всех причин. При выборе препаратов железа для терапии пациентов с диализными стадиями ХБП предпочтение следует отдавать парентеральным формам, наиболее безопасной из которых является железа сахарат. Старший научный сотрудник ГУ «Институт нефрологии НАМН Украины» Ирина Михайловна Шифрис рассказала о причинах, последствиях и возможностях современной коррекции карнитиновой недостаточности у пациентов нефрологического профиля.

Чрезвычайный интерес слушателей вызвало пленарное заседание «Фундаментальные вопросы нефрологии».

Докладчиками были сделаны обзоры современной зарубежной литературы, приведены результаты оригинальных исследований. Так, выступление доктора медицинских наук, профессора Ивана Ивановича Топчия (ГУ «Национальный институт терапии им. Л.Т. Малой НАМН Украины», г. Харьков) был посвящен морфогенетическим белкам и нарушениям фосфорно-кальциевого обмена у больных диабетической нефропатией (ДН) в разрезе профилактики кардиоваскулярных осложнений. Лектор отметил, что на сегодняшний день продолжительность жизни больных сахарным диабетом (СД) и ДН существенно увеличилась. Вместе с тем у больных возникла проблема сердечно-сосудистых осложнений. Целью исследования стало установление взаимосвязи между состоянием миокарда и нарушениями фосфорно-кальциевого обмена и содержания фактора FGF-23. При изучении состояния миокарда было установлено, что для больных ДН характерны повышенные жесткости миокарда без связи с гипертрофией стенок левого желудочка (ГЛЖ), что, скорее всего, обусловлено действием гликопротеиновых комплексов и развитием фиброза миокарда, а также существенная диастолическая дисфункция миокарда, дальнейшее прогрессирование ГЛЖ, раннее развитие дилатации полостей сердца и снижение его инотропной функции. Анализ результатов исследования содержания FGF-23 в сыворотке крови больных ДН обнаружил рост концентрации этого фактора уже на начальных стадиях развития данного заболевания. Прогрессирование ДН сопровождалось более существенным ростом FGF-23, а наиболее выражено повышение исследуемого показателя было отмечено на поздних стадиях заболевания – до $6,06 \pm 0,54$ пмоль/л. Наблюдалось достоверное повышение концентрации фосфора крови у больных ДН IV-V стадии до $1,93 \pm 0,28$ ммоль/л. Нормофосфатемия на ранних стадиях поражения почек сохраняется, скорее всего, благодаря гиперсекреции FGF-23. Достоверных изменений концентрации кальция у больных ДН выявлено не было. Согласно результатам исследования было установлено, что FGF-23 является вероятным независимым предиктором прогрессирования ГЛЖ и развития сердечной недостаточности (СН). Анализируя роль фосфора и учитывая корреляционные зависимости его концентрации, а также показателей состояния миокарда было доказано, что этот показатель можно использовать в качестве критерия развития сердечно-сосудистых осложнений ДН, особенно – прогрессирования СН.



Гости съезда с большим интересом приняли участие в симпозиуме компании Hoffmann-la Roche LTD. Организаторы особенно удачно выбрали формат мероприятия. Ведущие специалисты-нефрологи – старший научный сотрудник отдела нефрологии и диализа ГУ «Институт нефрологии НАМН Украины», кандидат медицинских наук Константин Николаевич Законь и директор ООО Fresenius Medical Care (диализный центр), г. Черкассы, Владимир Валерьевич Новаковский рассказали о проблеме угнетения эритропоэза у больных ХПН VD стадии. В ходе парных выступлений Константин Николаевич и Владимир Валерьевич раскрыли суть проблемы коррекции анемии у таких больных, представили современные возможности решения данной проблемы. В частности, докладчики особое внимание уделили преимуществам использования метоксиполиэтилен гликоль-эпоэтин бета – действующего вещества препарата мирцер. Этот препарат является длительным

активатором рецепторов эритропоэтина (ДАРЭ), который, в отличие от эритропоэтина, демонстрирует активность на рецепторном уровне, характеризуется более медленным соединением и более быстрым отделением от рецептора, пониженной специфической активностью *in vitro* и повышенной активностью *in vivo*, а также длительным периодом полувыведения. Терапия с использованием ДАРЭ не только показывает хорошие результаты, но и демонстрирует хороший профиль безопасности и экономические преимущества: несмотря на высокую стоимость, курс лечения мирцерой обходится значительно дешевле, чем традиционная терапия эритропоэтинами короткого действия.

В ходе пленарного заседания на тему «Диализная почечно-заместительная терапия» поднимались вопросы сопроводительной терапии пациентов, пребывающих на хроническом гемодиализе. Профессор Ю.И. Гончар рассказал о расстройствах сна у пациентов, получающих лечение гемодиализом. Профессор И.А. Дударь акцентировала внимание на значении кальцимиметиков в лечении больных ХПН, И.М. Шифрис осветила проблему применения эритропоэз-стимулирующих средств у пациентов с ХПН VD стадии, К.М. Законь рассмотрел возможности использования пероральных антикоагулянтов у больных ХПН. В ходе заседания на тему «Проблемы детской нефрологии» под председательством И.В. Багдасаровой освещались такие вопросы, как коррекция гипероксалурии у детей, микробиологические особенности современных инфекций мочевых путей, биомаркеры ХПН в детском возрасте.

Симпозиум Fresenius Medical Care был посвящен проблеме повышения доступности и улучшения качества диализной помощи больным ХПН. К.Я. Гуревич (Россия) рассказал об особенностях организации медицинской помощи методом перитонеального диализа (ПД) в центрах Fresenius Medical Care. С.В. Бойко (Белоруссия) акцентировал внимание на особенностях растворов, применяемых для ПД в диализных центрах Fresenius Medical Care. Особое внимание присутствующих докладчик обратил на то, что все растворы и расходные материалы, используемые в работе клиник, изготавливаются на собственных заводах немецкой компании, что гарантирует качество ПД. Об украинском опыте ПД в диализных центрах Fresenius Medical Care рассказал в своем выступлении В.В. Новаковский. Он раскрыл преимущества и ограничения метода ПД, а также его технологические особенности. Следует отметить, что ПД в Украине только набирает обороты. Вместе с тем преимущества данного метода уже оценили миллионы пациентов по всему миру, следовательно, увеличение количества пациентов, использующих ПД, в нашей стране в ближайшее время – неизбежно. Помочь в более широком внедрении ПД в украинскую практику готовы в центрах Fresenius Medical Care, предоставляющих диализные услуги высочайшего уровня.

Несомненный интерес у гостей съезда вызвало заседание на тему «Трансплантация почки». Наболевшую проблему обсудили ведущие хирурги и нефрологи страны. Так, заведующий отделом трансплантации почки Национального института хирургии и трансплантологии им. А.А. Шалимова, доктор медицинских наук, профессор Рубен Авакимович Зограбян рассказал о возможностях трансплантации почки от АВ0-несовместимого донора. С.В. Бойко (Белоруссия) поделился опытом трансплантации почки у детей. Профессор Т.Н. Никоненко (Запорожский государственный медицинский университет) акцентировала внимание присутствующих на возможностях морфологической диагностики дисфункции почечного трансплантата.

На заседаниях «Общие вопросы нефрологии» и «Работы молодых ученых» поднимался широкий круг вопросов современной нефрологии – от результатов экспериментальных исследований до возможностей фитотерапии в лечении болезней почек. Кроме того, обсуждались вопросы ведения больных с медикаментозно-резистентной формой артериальной гипертензии, вторичным амилоидозом, различными коморбидными состояниями.

Подводя итоги работы V съезда нефрологов Украины, можно сказать, что секрет его успеха заключается в тщательно продуманной организации, позволившей за короткое время охватить самый широкий круг вопросов, в высокой практической ценности и качестве изложения докладов. И, что немаловажно, конечно, в отсутствии бессмысленной рекламной нагрузки – ориентация на врача-практика прослеживалась в каждом докладе, что поднимает статус мероприятия в глазах экспертов и специалистов-нефрологов. А еще – удачно сформированный фирменный стиль мероприятия, дружественная атмосфера – простая и одновременно рабочая. Безусловно, Ассоциации нефрологов Украины есть чем и кем гордиться.

Подготовила Елена Рыженко

Медична газета «Здоров'я України».
Тематичний номер «Урологія, нефрологія, андрологія»

Редакційна колегія

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

Медична газета «Здоров'я України».
Тематичний номер «Урологія, нефрологія, андрологія»
ЗАСНОВНИК – ІВАНЧЕНКО ІГОР ДМИТРОВИЧ
ВИДАВНИЦТВО ТОВ «ТЕМАТИЧНИЙ ПРОЕКТ «ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ 21 СТОРІЧЧЯ»

ГЕНЕРАЛЬНИЙ ДИРЕКТОР	Ігор Іванченко	Свідоцтво KB № 21156-10956P від 16.12.2014 р.
ДИРЕКТОР З РОЗВИТКУ	Людмила Жданова	Передплатний індекс: 86683
ШЕФ-РЕДАКТОР	Олександра Меркулова	
Редакція має право публікувати матеріали, не поділяючи точки зору авторів.		
За достовірність фактів, цитат, імен, географічних назв та інших відомостей відповідають автори.		
Відповідальність за зміст рекламних матеріалів несе рекламодавець.		
Передрук матеріалів допускається тільки з дозволу редакції.		
Рукописи не повертаються і не рецензуються.		
Медична газета «Здоров'я України». Тематичний номер «Урологія, нефрологія, андрологія» є спеціалізованим виданням для медичних установ та лікарів.		

Адреса для листів:
вул. Механізаторів, 2, м. Київ, 03035.
E-mail: zu@health-ua.com; www.health-ua.com

Контактні телефони:
Редакція (044) 521-86-97
Відділ маркетингу (044) 521-86-91 (92, 93)
Відділ передплати та розповсюдження (044) 364-40-28

Газету віддруковано у ДП «Преса України», м. Київ, просп. Перемоги, 50.
Підписано до друку 24.11. 2017 р.
Замовлення № Наклад 15 000 прим.

Здоров'я України
МЕДИЧНА ГАЗЕТА

Шановні читачі!

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

Для редакційної передплати на видання необхідно:

- перерахувати на наш розрахунковий рахунок необхідну суму в будь-якому відділенні банку. При оплаті в призначенні платежу вказати обране видання та термін передплати;
 - надіслати копію квитанції, яка підтверджує факт оплати визначеної кількості примірників;
 - повідомити адресу доставки у зручний для Вас спосіб: тел./факс відділу передплати: +380 (44) 364-40-28 (29); поштою: «Видавничий дім «Здоров'я України», 03035, м. Київ, вул. Механізаторів, 2, електронною поштою: podpiska@health-ua.com
- «Медична газета «Здоров'я України XXI сторіччя»
Нове в медицині та медичній практиці
Передплатний індекс – **35272**
Періодичність виходу – 2 рази на місяць / 24 рази на рік
Вартість редакційної передплати:
- на 3 місяці – 330 грн
 - на 6 місяців – 660 грн
 - на 12 місяців – 1320 грн

НАШІ РЕКВІЗИТИ:

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

Тематичні номери

«Медична газета «Здоров'я України». Тематичний номер «Гінекологія, акушерство, репродуктологія»
Передплатний індекс – **89326**
Періодичність виходу – 4 рази на рік
Вартість передплати на рік – 280 грн, на півріччя – 140 грн

«Медична газета «Здоров'я України». Тематичний номер «Гастроентерологія, гепатологія, колопроктологія»
Передплатний індекс – **37635**
Періодичність виходу – 4 рази на рік
Вартість передплати на рік – 280 грн, на півріччя – 140 грн

«Медична газета «Здоров'я України». Тематичний номер «Діабетологія, тиреоїдологія, метаболічні розлади»
Передплатний індекс – **37632**
Періодичність виходу – 4 рази на рік
Вартість передплати на рік – 280 грн, на півріччя – 140 грн

«Медична газета «Здоров'я України». Тематичний номер «Кардіологія, ревматологія, кардіохірургія»
Передплатний індекс – **37639**
Періодичність виходу – 6 разів на рік
Вартість передплати на рік – 420 грн, на півріччя – 210 грн

«Медична газета «Здоров'я України». Тематичний номер «Неврологія, психіатрія, психотерапія»
Передплатний індекс – **37633**
Періодичність виходу – 4 рази на рік
Вартість передплати на рік – 280 грн, на півріччя – 140 грн

«Медична газета «Здоров'я України». Тематичний номер «Онкологія, гематологія, хіміотерапія»
Передплатний індекс – **37634**
Періодичність виходу – 5 разів на рік
Вартість передплати на рік – 350 грн

«Медична газета «Здоров'я України». Тематичний номер «Педіатрія»
Передплатний індекс – **37638**
Періодичність виходу – 4 рази на рік
Вартість передплати на рік – 280 грн, на півріччя – 140 грн

«Медична газета «Здоров'я України». Тематичний номер «Пульмонологія, алергологія, риноларингологія»
Передплатний індекс – **37631**
Періодичність виходу – 4 рази на рік
Вартість передплати на рік – 280 грн, на півріччя – 140 грн

«Медична газета «Здоров'я України». Тематичний номер «Хірургія, ортопедія, травматологія»
Передплатний індекс – **49561**
Періодичність виходу – 4 рази на рік
Вартість передплати на рік – 280 грн, на півріччя – 140 грн

«Медична газета «Здоров'я України». Тематичний номер «Урологія, нефрологія, андрологія»
Передплатний індекс – **86683**
Періодичність виходу – 3 рази на рік
Вартість передплати на рік – 210 грн

Журнал «Серцева недостатність»
Передплатний індекс – **49291**
Періодичність виходу – 3 рази на рік
Вартість передплати на рік – 210 грн

НАШІ РЕКВІЗИТИ:

ТОВ «Тематичний проект «Здоров'я України 21 сторіччя»
03035, м. Київ, вул. Механізаторів, 2.
Тел./факс відділу передплати +380 (44) 364-40-28 (29);
e-mail: podpiska@health-ua.com
ЄДРПОУ 38419785, р/р 26007628853200
у ПАТ «УкрСиббанк», МФО 351005



www.health-ua.com

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



Конгрес Асоціації урологів України — 2017: у фокусі міждисциплінарність

Продовження. Початок на стор. 5.

Патологія органів сечовидільної системи у структурі згідно до даних Європейської асоціації урологів 2015 року причиною 8; 13; 14% усіх візитів до уролога (Італія, США, Фінляндія відповідно) є хронічний простатит (ХП).

Лікування ХП відповідно до протоколу Європейської асоціації урологів включає насамперед призначення антибіотиків. Групою вибору є фторхінолони (протягом 4-6 тиж), а препаратом вибору залишається ципрофлоксацин. Тетрацикліни рекомендуються у разі підозри на інфікування внутрішньоклітинними мікроорганізмами. Про можливе застосування комбінації антибактеріальних препаратів у документі не згадується. Також тут містяться α -адреноблокатори й фінастерид (при ХП категорії ІІІа). Внутрішньопростатичні ін'єкції не рекомендовані, інші типи препаратів не згадуються. Проте якщо вважати атипичні мікроорганізми (АМ) одними з основних збудників ХП, то необхідно призначати лише сучасні фторхінолони (але не ципрофлоксацин), які виявляють щодо них достатню активність. Крім того, важливим напрямом терапії на першому етапі лікування є елімінація трихомонад, які виконують контейнерну функцію для АМ. Водночас антитрихомонадні препарати також не згадуються в означеному протоколі. Швидше за все, це пов'язано з виділенням сексуально-трансмисивних запальних захворювань в окрему групу.

Синдром хронічного тазового болю (СХТБ) — наявність постійних або часто повторюваних епізодів болю в структурах тазу. Для його лікування застосовують:

- α -адреноблокатори, які зменшують симптоматику в 1,7-1,8 рази і покращують якість життя;
- антибіотики: фторхінолони (4-5 тиж), тетрацикліни — у разі підозри на внутрішньоклітинні мікроорганізми;
- нестероїдні протизапальні препарати, опіоїди, фітопрепарати, пентосан полісульфат, міорелаксанти, фізіотерапію, психотерапію тощо.

Численні дослідження показали ефективність застосування адреноблокаторів у інших груп чоловіків (що часто перетинається із ДГПЗ) за наявності ХП або СХТБ. Наразі адреноблокатори нарівні з антибіотиками є основними (і часто єдиними) рекомендованими препаратами для лікування ХП, а також вони показані для терапії СХТБ. Інших препаратів для лікування ГАСМ та дизурії ці рекомендації не містять.

Наш практичний досвід, а також дослідження інших авторів констатують велику частку пацієнтів із простатитом і СХТБ, у яких наявні симптоми накопичення — насамперед часті денні й нічні сечовипускання. У таких пацієнтів нечасто спостерігається ургентність і нетримання сечі, проте негативний вплив дизурії на якість життя, емоційний стан і сексуальну функцію не слід недооцінювати.

Причини застосування ХЛ у лікуванні ХП і СХТБ: зменшують полакіурію, ургентність, нетримання сечі; можливо, зменшують негативний вплив дизурії на сексуальну дисфункцію (потребує подальшого дослідження); можливо, утамовують біль (потребує дослідження). Перспективність використання цих препаратів є безсумнівною.

Під час лікування ГАСМ призначають мірабегрон (Бетміга®) — перший і єдиний представник нового класу — блокаторів β_3 -адренорецепторів (БАБ). БАБ становлять 97% усіх адренорецепторів у самому детрузорі. Вони активні у фазі наповнення, їх стимуляція приводить до активного розслаблення сечового міхура й збільшення його ємності при постійному низькому тиску в ньому, не чинять типових для ХЛ побічних ефектів.

Бетміга® — реальна та єдина альтернатива ХЛ, випускається у двох дозуваннях — 25 мг (для пацієнтів із нирковою недостатністю) і 50 мг. Можливе тривале застосування — від 12 до 52 тиж. Для обох доз у клінічних дослідженнях отримано вірогідне зменшення полакіурії, ніктурії, нетримання сечі, збільшення об'єму сечового міхура; ефект не зменшується при тривалому використанні; значно покращують якість життя пацієнтів; викликають менше побічних ефектів порівняно з ХЛ (як-от сухість у роті, закрепи, зміни з боку центральної нервової системи).

Основними перевагами препарату є:

- ефективний у пацієнтів, які не отримували ефекту від ХЛ чи погано їх переносили;
 - ефективний як у чоловіків, так і у жінок;
 - ефективний і безпечний у тому числі в пацієнтів похилого віку;
 - кількість розвитку побічних ефектів — на рівні плацебо;
 - його можна комбінувати з 1) ХЛ — для лікування ГАСМ; 2) з адреноблокаторами — для лікування чоловіків із ДГПЗ/СНСШ.
- На підставі досліджень, проведених у 2017 році, було встановлено, що β -адренорецептори справляють такий вплив:
- розслабляють гладкі м'язи простати;
 - розслабляють детрузор;
 - покращують ерекtilьну функцію за рахунок релаксації тканин статевого члена;
 - розслабляють м'язи уретри та сприяють уретральній релаксації (полегшенню відходження конкрементів у сечоводах).

Отже, завдяки застосуванню цих препаратів у майбутньому можна буде впливати на стан сечового міхура, м'язів ПЗ при ХП, уретри при ГАСМ, сечоводів при уретральних камінцях, корегувати ерекtilьну дисфункцію (викликати розслаблення тканин статевого члена).

Підбиваючи підсумки, можна зробити такі висновки стосовно лікування ГАСМ/СНСШ у чоловіків:

- ХЛ/БАБ + α_1 -адреноблокатори при ДГПЗ/СНСШ — доведений ефект за відсутності ускладнень;
- ХЛ/БАБ (+ α_1 -адреноблокатори) при дизурії після трансуретральної резекції ПЗ (ТУРПЗ);
- ХЛ/БАБ + α_1 -адреноблокатори при ХП, СХТБ тощо — можливий ефект для зменшення дизурії, болю та ерекtilьної дисфункції.

До 1980-х років успішно використовували аденомектомію, з 1990-х — ТУРПЗ. У ХХІ столітті використовують α_1 -адреноблокатори, останні 10 років застосовують ХЛ. Поява БАБ забезпечила більше можливостей для лікування пацієнтів із ГАСМ/СНСШ.



Завідувач кафедри нефрології Національної медичної академії післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика МОЗ України професор Д.Д. Іванов представив доповідь на тему «Інфекція сечовивідних шляхів: лікування і профілактика рецидивів».

— Інфекції сечової системи — мікробно-запальне ураження органів сечових шляхів без уточнення

топічного рівня ураження. Відсутність вітчизняних протоколів лікування інфекцій сечовивідних шляхів додає певних проблем лікарям-практикам, оскільки не враховує місцевих особливостей та резистентності мікрофлори. У зв'язку з цим орієнтир на європейські рекомендації не завжди доцільний, потрібно якнайшвидше розробляти власні протоколи лікування. Аналізуючи терапію пацієнтів відповідно до європейських протоколів та методики лікування в Україні, бачимо переваги нашої практики лікування інфекції сечових шляхів (ІСШ). У 2017 році Європейська асоціація урологів змінила погляди на ведення безсистемної бактеріурії, яку запропоновано не лікувати, а також на призначення антибіотиків за будь-якої ІСШ. Натомість в Україні широко застосовують уроантисептики, комбіновану терапію фітопрепаратами, практику щеплення.

Безсимптомна бактеріурія (ББ) відповідно до клінічних досліджень здатна захищати від суперінфекції симптоматичної ІСШ, тому лікування ББ слід проводити тільки у разі доведеної користі для пацієнта, аби уникнути ризику резистентності до антимікробних препаратів.

Терапію не призначають у таких випадках:

- невагітним жінкам;
- людям, які страждають на діабет;
- пацієнтам будинків престарілих;
- у разі ІСШ, при яких застосовують катетери.

Терапію призначають:

- перед урологічними процедурами;
- вагітним жінкам (?).

Призначення ББ вагітним жінкам не впливає на ризик передчасних пологів, але позначається на якості їхнього



життя. У 2016 році було зроблено акцент на необхідності часто повторювати бактеріальний посів сечі.

Цистит — неспецифічне мікробне запалення слизової оболонки сечового міхура. Терапію уретрального синдрому/циститу проводять фосфоміцином у дозі 3,0 г на день. Доведена його ефективність порівняно з іншими препаратами, проти *E. coli* — 77%, клінічно — 70%. Для лікування циститу використовують і комбінацію фурагіну з магнію гідроксикарбонатом у дозі 100 мг 3 рази на добу, триметоприм/сульфаметоксазол, цефіксим у дозі 20-30 мг/кг або 6 днів ніфуратель 200 мг 3 рази на добу. Профілактичне лікування: комбінація фурагіну з магнію гідроксикарбонатом, триметоприм/сульфаметоксазол у дозі 1 мг/кг, цефіксим у дозі 2 мг/кг, цефуросксим у дозі 5 мг/кг на ніч або засоби на основі лікарських рослин.

При першому епізоді циститу краще спочатку призначити уроантисептик, аніж застосовують антибіотик. Якщо відбувся другий епізод, цефалоспорино ІІІ покоління (цефіксим) + профілактична доза (й одночасно діагностика статевих інфекцій, за їх наявності — фторхінолон), посткоїтально — цефалоспорино ІІІ покоління. Чоловікам призначають фторхінолони або цефалоспорино, нітрофурані не використовують, оскільки помічена їх низька здатність до накопичення в сечовому міхурі.

Профілактичне лікування проводять у випадку трьох епізодів циститу на рік або двох епізодів за 6 міс (європейські рекомендації щодо цього питання не змінюються з 2008 року). Ми широко використовуємо вакцинацію. Її проводять аутовакцинами і такими офіційними вакцинами, як Уро-Ваксом®. Після її здійснення спостерігаємо на 50% зменшення рецидування інфекцій верхніх та нижніх сечових шляхів. Ми використовуємо таку схему вакцинації: 3 міс 1 раз на день уранці натщесерце і ще 3 міс по 10 днів. При досягненні позитивного результату, зменшенні рецидування або його припиненні рекомендуємо пацієнтам щорічно восени і навесні проводити по 30 днів додаткову ревакцинацію при підтримці імунітету. Таку схему застосовують тому, що сформувати імунітет до кишкової мікрофлори непросто.

Клінічна ефективність Уро-Ваксом®:

- зменшує кількість рецидивів ІСШ порівняно з плацебо;
- зменшує частоту бактеріурії, дизурії і лейкоцитурії;
- зменшує необхідність застосування антибіотиків;
- забезпечує надійний захист від рецидивів ІСШ від 3 до 12 міс;
- добре переноситься пацієнтами.

Пієлонефрит — неспецифічне мікробне запалення нирки з переважним осередковим ушкодженням тубулоінтерстиційної тканини, чашечок і миски.

Відомі три напрями в лікуванні пієлонефриту: дезінтоксикація, протизапальна терапія (парацетамол і німесулід), антибіотикотерапія. Для дезінтоксикації та цитопротекції використовуємо реосорбілакт внутрішньовенно (6-8 мл/кг 3-4 дні) або ксиліт. У пацієнтів із цукровим діабетом з метою дезінтоксикації призначаємо ксиліт, а не реосорбілакт. Із протизапальною метою — парацетамол 3-4 дні в комбінації з німесулідом. Антибіотикотерапія — ступінчаста, протягом 10 діб (табл. 2). Пацієнти похилого віку мають отримувати дозу, підібрану відповідно до тяжкості інфекції та кліренсу креатиніну. Інфузійно при лікуванні пієлонефриту можна застосовувати таку схему: левофлоксацин у дозі 750 мг 7 діб, реосорбілакт у дозі 200,0 мл 2 рази на добу — 3 доби, парацетамол у дозі 1 г 2 рази на добу — 3 доби. При неускладненому перебігу захворювання виліковування становить 90%.

Профілактична терапія пієлонефриту триває від 3 до 12 міс і включає: уроантисептики в профілактичній дозі — ніфуратель 200 мг або комбінація фурагіну з магнію гідроксикарбонатом 50-100 мг на ніч,

триметоприм/сульфаметоксазол у дозі 120-480 мг на ніч, препарати на рослинній основі. З метою післякоїтальної профілактики застосовують Супракс (цефіксим), якщо статеві акти трапляються не більш ніж 4 рази на місяць; при більшій частоті рекомендовано проводити щоденну профілактику. Уро-Ваксом® призначають не лише для пацієнтів із рецидивами, а й для жінок у пременопаузі й менопаузі. Уро-Ваксом® застосовують 3 міс щоранку, а далі – 3 міс по 10 діб. Таке профілактичне лікування показане за наявності більш як двох рецидивів протягом року або у разі ускладненого перебігу пієлонефриту. Тривалість лікування становить 3-12 міс. Також можна проводити вакцинацію, аутовакцинацію, використовувати фаги.



Завідувач кафедри загальної, дитячої та онкологічної урології Харківської медичної академії післядипломної освіти, кандидат медичних наук І.М. Антонян представив доповідь «Симптом нижніх сечових шляхів на тлі ДГПЗ: як лікувати хворого?».

– ДГПЗ – найбільш часте захворювання у чоловіків похилого і старечого віку. У статистичних звітах це захворювання посідає перше місце, випереджаючи СКХ і запальні процеси сечовивідної системи.

За статистикою Всесвітньої організації охорони здоров'я, чоловіки >50 років, що страждають на ДГПЗ, становлять близько 40-50%; >70 років – близько 75%; >80 років – близько 90%.

Наявність СНСШ зумовлена статичним і динамічним компонентом обструкції вихідного отвору сечового міхура. Збільшення ПЗ є статичним компонентом обструкції. Симпатична нервова система у відповідь на збільшення ПЗ викликає гіпертонус сечових шляхів, що є динамічним компонентом обструкції. Унаслідок обструкції вихідного отвору сечового міхура збільшується індекс інтравезикальної обструкції, що, у свою чергу, призводить до розвитку СНСШ.

ЕріLUTS провели дослідження (n=14 139 чоловіків), за підсумками якого були встановлені причини розвитку СНСШ. Серед них, зокрема, ДГПЗ, неврологічні розлади (у тому числі депресія, безсоння), рак ПЗ, артрити, діабет, астма, синдром подразненого кишечника, ІСШ, хронічна слабкість, порушення роботи серцево-судинної системи (у тому числі артеріальна гіпертензія). Серед чоловіків >40 років зафіксовано 71% випадків розвитку СНСШ. У 49% чоловіків були наявні симптоми як випорожнення, так і симптоми накопичення.

Спостереження, що проводилися протягом 11 років стосовно ГАСМ, виявили, що загальна частота гіперактивності зростає з віком – із 15,6 до 44,4%.

Європейська асоціація урологів у 2014 році розробила алгоритм обстеження чоловіків >40 років із СНСШ, який містить такі етапи:

1. Опитування з QoL (за шкалою IPSS).
2. Анамнез і фізикальне обстеження (нейрогенний сечовий міхур, СНСШ, викликаний прийомом препаратів, серцево-судинні захворювання з нічною поліурією, захворювання статевого члена, рак ПЗ, що підлягає пальпації).
3. Загальний аналіз сечі (інфекції сечових шляхів, гематурія, цукровий діабет).
4. Біохімічний аналіз крові з визначенням Na⁺, креатиніну, простатичного специфічного антигену (погіршення функції нирок, простатит).
5. Ультразвукове дослідження (сечовий міхур, ПЗ, нирки) – ДГПЗ, пухлини ПЗ та сечового міхура,

Таблиця 2. Лікування гострого пієлонефриту за допомогою антибіотиків		
Стартова терапія (рівень доказів 1в, А)		Загальна тривалість (рівень доказів 4, А)
Антибіотики	Дозовий режим	
Цефтріаксон	1-2 г в/в кожні 24 год	7-10 днів
Азтреонам	1 г в/в кожні 8-12 год	7-10 днів
Піперацилін/тазобактам	3,375-4,5 г в/в кожні 6 год	7-10 днів
Цефепім	1 г в/в кожні 12 год	7-10 днів
Іміпенем/циластатин	500 мг в/в кожні 6 год	7-10 днів
Ампіцилін	2 г в/в кожні 6 год	7-10 днів
Гентаміцин	3-5 мг/кг/добу в/в, розподілений на три дози	7-10 днів

затримка сечі, камінь сечового міхура, дивертикул сечового міхура, камінь сечоводу, гідронефроз.

6. Урофлоуметрія (стриктура уретри, порушення випорожнення).

7. Ведення пацієнтом щоденника сечовипускання (нічна поліурія, полідипсія – поліурія, нецукровий діабет).

8. Доброякісне утворення.

Розглянемо принципи сучасного лікування ДГПЗ. Підтримувальна тактика ведення пацієнтів передбачає: динамічне спостереження, поведінкову терапію, навчання, заспокоєння, поради стосовно способу життя, періодичне спостереження.

Медикаментозне лікування включає: α₁-блокатори, інгібітори 5α-редуктази, антимускаринові препарати, фітотерапію, аналог вазопресину, комбіновану медикаментозну терапію.

Хірургічне лікування охоплює: трансуретральну резекцію ПЗ, відкриту аденомектомію, трансуретральну мікрохвильову терапію, інші методики хірургічного лікування.

У країнах Європи застосовують такі види терапії ДГПЗ: у Франції – динамічне спостереження (43,8%), медикаментозну терапію (53,8%), хірургічне лікування (2,4%); у Німеччині – динамічне спостереження (21,7%), медикаментозну терапію (52,7%), хірургічне лікування (5,6%); у Великій Британії – динамічне спостереження (54,6%), медикаментозну терапію (46,9%), хірургічне лікування (2,5%); в Італії – динамічне спостереження (11,1%), медикаментозну терапію (87,3%), хірургічне лікування (1,6%); в Іспанії – динамічне спостереження (8,9%), медикаментозну терапію (88,1%), хірургічне лікування (3%); у Польщі – динамічне спостереження (31,2%), медикаментозну терапію (66,4%), хірургічне лікування (2,4%).

Найбільший страх пацієнтів – це страх невчасного виявлення раку ПЗ. Упродовж перших 5 років динамічного спостереження за 107 пацієнтами з інтравезикальною обструкцією прооперовано 10 осіб (9,3%), а наступних 10 років – не більш як 17%. При повторних уродинамічних дослідженнях у пацієнтів цієї групи були виявлені незначні зміни. Встановлення швидкості потоку сечі дає змогу розпізнати пацієнтів із небезпекою прогресування захворювання, при якому показане хірургічне втручання.

Історія медикаментозної терапії в лікуванні ДГПЗ веде свій початок з 1976 року, коли були проведені перші клінічні дослідження адреноблокаторів, а згодом, у 1987 році, – перше дослідження селективних адреноблокаторів. Холіноблокатори з'явилися пізніше, а в останні роки використовують комбінації препаратів адреноблокаторів і ХЛ.

Групи препаратів, які містять рекомендації Європейської асоціації урологів (2014), включають: очікувальну тактику, зміну способу життя; α₁-адреноблокатори, інгібітори 5α-редуктази, ХЛ, α₁-адреноблокатори з інгібіторами 5α-редуктази, α₁-адреноблокатори з ХЛ, інгібітори фосфодіестерази-5 (з тамсулозином або без нього), аналоги вазопресину – десмопресину.

При опитуванні пацієнтів були встановлені симптоми наповнення, які найбільше непокоять при СНСШ: скупчення сечі – 51,3% (нокурія, ургентні позиви до сечовипускання, збільшення частоти сечовипускань, нетримання сечі), випорожнення – 25,7% (утруднений початок сечовипускання, сповільнення потоку сечі, необхідність натужуватися під час сечовипускання, підкапування сечі наприкінці акту сечовипускання), після сечовипускання – 16,9% (відчуття неповного випорожнення сечового міхура, підкапування сечі наприкінці акту сечовипускання).

Наразі відомо, що лише 10% чоловіків із ГАСМ (симптоми наповнення) отримують лікування.

Інформація для роздумів:

- 75% пацієнтів із ДГПЗ мають симптоми ГАСМ або уродинамічно підтверджену гіперактивність детрузора;
 - 65% пацієнтів відмічали неадекватний контроль своїх симптомів після лікування α₁-адреноблокаторами протягом 3 міс, зниження показника за шкалою IPSS <3 пунктів (Lee et al. 2004);
 - 30% пацієнтів незадоволені результатами трансуретральної резекції через персистування симптомів ГАСМ (S.H. Alloussi et al. 2010);
 - 48% чоловіків, у яких до операції симптомів ГАСМ не було, після операції починають їх відчувати;
 - симптоми накопичення потребують набагато більше уваги, ніж симптоми сечовипускання (Irwin et al. 2006).
- Призначення комбінованої терапії медикаментозного лікування дає можливість усунути симптоми



випорожнення і наповнення. Так, використання α₁-адреноблокаторів (тамсулозин ОКАС – Омнік Окас) сприятиме розслабленню гладкої мускулатури ПЗ, простатичної уретри і шийки сечового міхура, а в комбінації із М-холіноблокаторами (соліфенацин – Везикар), які знижують скоротливість стінки сечового міхура, будуть усунути симптоми випорожнення і наповнення.

Для зручного застосування пацієнтами цих препаратів був створений Везомні, який представлений у формі двохшарової таблетки, до складу якої входить 6 мг соліфенацину сукцинату, що відповідає 4,5 мг соліфенацину й 0,4 мг тамсулозину гідрохлориду, що відповідає 0,37 мг тамсулозину.

Застосування комбінації соліфенацину і тамсулозину вивчали у дослідженні NEPTUNE. Науковці, які провели понад тисячу досліджень, ставили перед собою первинні та вторинні цілі.

Первинні цілі:

- оцінити ефективність комбінації соліфенацину в дозі 6 або 9 мг і тамсулозину ОКАС у дозі 0,4 мг порівняно з монотерапією тамсулозином ОКАС у дозі 0,4 мг у чоловіків віком 45 років і старше із СНСШ/ДГПЗ, пов'язаними з накопиченням сечі та випорожненням.

Вторинні цілі:

- оцінити безпеку і переносимість комбінації соліфенацину в дозі 6 або 9 мг і тамсулозину ОКАС у дозі 0,4 мг;
- оцінити ефективність комбінації соліфенацину в дозі 6 або 9 мг і тамсулозину ОКАС у дозі 0,4 мг порівняно з плацебо.

Мішенями для фіксованої комбінації Везомні є: 1) соліфенацин у дозі 6 мг переважно впливає на симптоми з боку сечового міхура, зокрема імперативні позиви на сечовипускання, часте сечовипускання, що вдалося визначити завдяки шкалі TUFS; 2) тамсулозин ОКАС у дозі 0,4 мг здебільшого впливає на симптоми з боку ПЗ, включаючи утруднений початок сечовипускання, слабкий струмінь сечі й крапельне виділення сечі наприкінці сечовипускання, що було визначено завдяки шкалі IPSS. Препарат Везомні й тамсулозин ОКАС значно зменшують кількість балів за шкалою IPSS порівняно з плацебо.

Чоловіки, які приймають ХЛ з приводу терапії уроденітальних захворювань, мають ретельно обстежуватися в перші 30 днів лікування стосовно затримки сечі. У перші 30 днів (раннє лікування) використання ХЛ асоціювалося із відносним ризиком затримки сечі 8,3 (95% довірчий інтервал, ДІ 4,8-14,2), а при тривалому використанні (понад 30 днів) відносний ризик становить 2,0 (95% ДІ 1,2-3,1). Ризик гострої затримки сечі був таким, як і при призначенні низьких/середніх або високих доз ХЛ (2,8 vs 3,0).

Протипоказаннями до застосування препаратів є глаукома, гіпотензія, необхідність гемодіалізу. Комбіновану терапію не рекомендовано призначати, якщо об'єм залишкової сечі >200 мл, клінічно виражена інфравезикальна обструкція (Q_{max} <5 мл/с).

Можна зробити висновок, що застосування комбінованої терапії для пацієнта є доволі вартісним, проте з погляду позитивного результату ефективність лікування зростає від 30 до 80%.

Отже, минулий конгрес, з оглядом основних подій якого ми ознайомили читачів у попередньому номері газети, мав міждисциплінарні риси. Під час симпозіуму компанії «Астеллас» було висвітлено відразу декілька важливих проблем сучасної урології, розглядалися сучасні тенденції в лікуванні та результати важливих клінічних досліджень. Фаховий склад спікерів і зацікавленість аудиторії укротре підтвердили, що формат проведення симпозіуму є зручним і сучасним, а його наукове наповнення – важливим для фахівців сучасної урологічної практики.

Підготувала **Оксана Шимків**

Антибиотикотерапия острых инфекций мочевыводящих путей: есть ли альтернатива фторхинолонам и цефалоспоринам?

Инфекции мочевыводящих путей (ИМП) являются второй по частоте после инфекций респираторного тракта причиной назначения антибактериальных препаратов (АБП) в амбулаторной практике. Ограниченный выбор новых АБП, снижение их активности и рост резистентности микрофлоры затрудняют выбор схемы терапии, особенно если речь идет о рецидивирующих инфекциях. Женщины, у которых острый цистит (ОЦ) встречается значительно чаще, порой получают по несколько курсов антибиотиков (АБ) ежегодно, что неизбежно ведет к селекции резистентных штаммов и способствует развитию побочных эффектов. Есть ли выход? Каковы реальные возможности современных препаратов нитрофуранового ряда и сульфаметоксазола в комбинации с триметопримом?

Неосложненная и осложненная ИМП у женщин — один из наиболее распространенных поводов обращения к специалистам разного профиля. Дизурические симптомы инфекций нижних мочевых путей (ИНМП) значимо ухудшают качество жизни пациенток, снижают трудоспособность, дестабилизируют эмоциональный фон. Сегодня ОЦ определяется как инфекционно-воспалительный процесс, местом локализации которого чаще всего является слизистая мочевого пузыря. Анатомические особенности мочеиспускательного канала у женщин — его относительно малая длина и близкое расположение к анальному отверстию — фактор, способствующий более частому развитию цистита. У пациенток репродуктивного возраста предрасполагающими факторами являются также половой акт, использование спермицидов, смена полового партнера, ИМП в анамнезе у матери, ИМП в детском возрасте. В постменопаузе к факторам риска относятся: недержание мочи, атрофический вульвовагинит, цистоцеле (В. Foxman, 2005; T.N. Hooton, 2010). К 25 годам 30% женщин имеют в анамнезе хотя бы 1 эпизод ОЦ; его

распространенность сегодня выражается в соотношении 700 случаев на 1 тыс. женщин репродуктивного возраста (V.V. Rafalsky, 2010). При неосложненных ИНМП 70-95% возбудителей составляют штаммы кишечной палочки (G. Kahlmeter, 2003). Другие виды микроорганизмов — *Staphylococcus epidermidis*, *Staphylococcus saprophyticus*, *Enterococcus faecalis*, *Klebsiella*, *Enterobacter*, *Enterococci* встречаются реже: от 2 до 20% (А.Г. Панин и соавт., 2006). По данным литературы, лечение ОЦ успешно далеко не у всех больных, а рецидивирующее течение имеет место у 30-50% женщин. При этом повторение заболевания отмечено у трети пациенток в течение 6 мес после первичного эпизода (В.В. Рафальский, Л.С. Страпунский, 2004). Применение курсов антибактериальной терапии часто приводит к нарушению качественного и количественного состава микрофлоры организма, возникновению аллергических реакций, появлению резистентности у возбудителей, изменению этиологического фактора, развитию локального и системного иммунодефицита (А.С. Переверзев и соавт., 2002), что необходимо учитывать, назначая повторные курсы антимикробного лечения.

Каковы же критерии выбора АБП для терапии ОЦ? Это:

- спектр чувствительности уропатогенов;
- эффективность препарата согласно данным клинических исследований;
- переносимость антимикробного препарата;
- минимальный риск развития «сопутствующего ущерба» (нарушения микрофлоры желудочно-кишечного тракта, влагалища, развития кандидозной инфекции и т.д.);
- доступность препарата;
- стоимость препарата (К.Л. Локшин, 2015).

Согласно рекомендациям Европейской ассоциации урологов (EAU) препаратом выбора в терапии неосложненных ИНМП является фосфомицин. АБП широкого спектра действия (фторхинолоны — офлоксацин, левофлоксацин, а также цефалоспорины — цефтибутен и цефиксим) рассматриваются как альтернативные препараты, применение которых целесообразно при неэффективности средств первой линии терапии. Это обусловлено, с одной стороны, возможностью развития дисбиоза влагалища и кишечника на фоне приема фторхинолонов и цефалоспоринов, с другой стороны, селекцией резистентности микрофлоры к АБ. Так, согласно исследованию «Дармис» (И.С. Палагин и соавт., 2012) не менее 10% штаммов *E. coli* обнаруживают устойчивость к фторхинолонам. Именно ухудшающаяся ситуация с антибиотикорезистентностью, а также возможность развития нежелательных явлений на фоне приема повторных курсов АБ заставляют врачей с осторожностью использовать в широкой клинической практике современные фторхинолоны и цефалоспорины.

Еще одним ограничивающим фактором применения указанных групп АБ является их «резервность». Учитывая высокую проникающую способность фторхинолонов и цефалоспоринов, целесообразно резервирование этих препаратов для эпизодов более серьезных инфекций — пиелонефритов, осложненных ИМП и т.д. (А.О. Данилов, 2017). Вместе с тем использование в терапии ОЦ фосфомицина трометамола, нитрофурантоина и фуразидина обусловлено высокой чувствительностью уропатогенов к указанным препаратам. Как показали результаты упомянутого выше многоцентрового исследования «Дармис», чувствительность основного возбудителя ИНМП *E. coli* к фуразидину составила 96,8%, *Staphylococcus spp.* — 100%. Сопоставимые показатели чувствительности зафиксированы к фосфомицину трометамолу

и нитрофурантоину. При этом указанные препараты лишены нежелательных побочных эффектов, таких как влияние на микрофлору организма (отсутствует риск развития дисбиоза влагалища и кишечника) (А.О. Данилов, 2017). Чувствительность штаммов *E. coli* к различным антимикробным препаратам (по данным исследования «Дармис») представлена в таблице.

В настоящее время на фармацевтическом рынке ЕС имеется макрокристаллический нитрофурантоин (макродантин), который в Украине отсутствует. В нашей стране используется только обычный нитрофурантоин (фурадонин), обладающий малой биодоступностью и высокой частотой развития нежелательных побочных реакций, что значительно сужает область его применения (Л.А. Страчунский, В.В. Рафальский, 2009). Существенным недостатком фосфомицина, по мнению многих специалистов, является невозможность курсового приема (препарат применяется однократно в дозе 3 г), что может способствовать рецидиву ИМП.

Сегодня отечественный фармацевтический рынок предлагает новый препарат фуразидина Урофурагин®, который производится в Польше в полном соответствии с GMP-стандартами. Урофурагин® высокоэффективен в отношении основных патогенов ИНМП, обладает высокой биодоступностью и адекватной стоимостью, что в значительной мере повышает compliance пациентов. Кроме того, при необходимости можно продлить курс терапии Урофурагином. Примечательно, что у этого достаточно нового препарата уже имеется собственная доказательная база.

Так, в работе А.О. Данилова (2017) была изучена эффективность препарата Урофурагин® (фуразидин) в лечении острой неосложненной ИНМП (ОЦ). Исследование проводилось на базе урологического отделения ООО «СМ-Клиника» (г. Москва). Были задействованы 52 пациентки в возрасте от 18 до 62 лет с установленным диагнозом ОЦ (средний возраст участниц — 31,5 года). Время начиная с появления первых симптомов заболевания до обращения за медицинской помощью составило 12 ч — 3 суток. Диагноз устанавливался на основании наличия клинических симптомов заболевания (учащенное болезненное мочеиспускание, боль над лоном, примесь крови в моче), а также результатов лабораторных исследований: общего анализа мочи, бактериологического посева мочи на микрофлору и чувствительность к АБ. Лейкоцитурия присутствовала в 100% случаев. *E. coli* была высеяна у 46 пациенток (88,5%). Другие возбудители — *Enterococcus faecalis*, *Klebsiella*, *St. saprophyticus* встречались значительно реже — у 2 (3,8%) пациенток, у 1 (1,9%) больной и 3 (5,7%) больных соответственно.

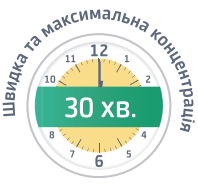
Все пациентки прошли УЗИ мочевого пузыря и были проконсультированы врачом-гинекологом. Критериями исключения из исследования являлись: повышение температуры тела >37,5 °С (ситуация



Урофурагін

Фурагін, таблетки 50 мг





Швидка та максимальна концентрація фурагіну в плазмі та сечі^{1,2,3}



Таблетка не містить лактозу

- Швидка та максимальна концентрація¹
- Низька вірогідність резистентності до 3%^{1,3,6}
- 95,7% чутливість до *E. coli*⁴
- Перша лінія терапії ІСШ^{3,4,5}

Цистит? Уретрит?



Урофурагін, таблетки №30:

Склад: 1 таблетка містить 50 мг фурагіну. Показання: інфекції нижніх сечовивідних шляхів. Протипоказання: гіперчутливість до похідних нитрофурану або до якої-небудь з допоміжних речовин, вагітність і період годування груддю, ниркова недостатність, недостатність глюкозо-6-фосфатдегідрогенази, порфірія. Найчастіш побічні реакції: нудота і/або блювота, головний біль і/або набір ваги, метеоризм і/або діарея. Інші симптоми спостерігали не більше як у 1% пацієнтів. Реєстраційне посвідчення №104.

Коротка інформація для медичного застосування препарату Урофурагін. Повна інформація міститься в інструкції для медичного застосування препарату. Інформація призначена для професійної діяльності фахівців охорони здоров'я.

Найбільш придатний для емпіричного вибору препарату для терапії ІСШ⁴

Виробник: ТОВ «АДАМЕД», Польща. Пабицький фармацевтичний завод Польфа А.Т., Польща. Заявник: ТОВ «АДАМЕД», Польща. Представництво в Україні: 01015, м. Київ, вул. Радича, 10. Тел/факс: (044) 280-57-16, 280-57-84.

1. Інструкція для медичного застосування лікарського засобу урофурагін. 2. Malmisto P, Karttunen P. Pharmacokinetics of furagin, a new nitrofurantoin congener, on human volunteers. Int J Clin Pharmacol Biopharm. 1979 Jun; 17(6):264-70. 3. В. Супрін, СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ПРОФИЛАКТИКЕ И ЛЕЧЕНИЮ ИНФЕКЦИЙ МОЧЕВЫВОДЯЩИХ ПУТЕЙ. Моздок и окрестности — Казахстан № 8/1, 2016. 4. Перегудова Т.С., Козлова Р.С. Эмпирический выбор антибактериальных препаратов при неосложненной инфекции нижних мочевых путей: исследование резистентности возбудителей «Дармис». ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ И КЛИНИЧЕСКАЯ УРОЛОГИЯ №2, 2012. 5. M. Grabe (Chair), R. Bartoletti. Guidelines on urological infections. European Association of Urology 2015. 6. Bernd Wiedenmann, Anne Heisig 2 and Peter Heisig 2. Uncomplicated Urinary Tract Infections and Antibiotic Resistance-Epidemiological and Mechanistic Aspects. Antibiotics 2014, 3, 341–352. 7. https://ru.wikipedia.org/wiki/8_Stamatiou_C,Bovis_C,Sex-induced_cystitis — Patient burden and other epidemiological features, Clin Exp Obstet Gynecol. 2005;32(180-2). Реєстраційне посвідчення №104 1568/01/01




Таблиця. Чувствительность штаммов <i>E. coli</i> , выделенных от пациентов с неосложненными ИМП, к наиболее распространенным АБП («Дармис», 2012)			
Препарат	МПК90, мг/мл	Чувствительны, %	Резистентны,%
Ко-амоксиклав	16	72,6	7,4
Цефиксим	1	93,2	5,3
Цефтибутен	1	97,9	0,5
Ципрофлоксацин	0,5	90,0	9,5
Левифлоксацин	1	90,5	1,1
Нитрофурантоин	32	94,7	2,1
Фуразидин (Урофурагин®)	4	96,8	0,5
Примечание. МПК – минимальная подавляющая концентрация.			

расценивалась как острый пиелонефрит, выявление сопутствующей гинекологической патологии — вульвовагинита, сальпингоофорита и т.д., самостоятельный прием пациентами каких-либо АБП или иммуномодуляторов на момент обращения. В соответствии с наличием либо отсутствием макрогематурии больные были рандомизированы на 2 группы: в 1-ю группу (n=9) вошли пациентки с острым геморрагическим циститом, во 2-ю (n=44) — с ОЦ без макрогематурии. Пациенткам 1-й группы был назначен Урофурагин® в дозе 100 мг 3 р/сут в течение 7 дней, пациенткам 2-й — в течение 5 дней. Участницы обеих групп получали симптоматическую терапию: свечи с нестероидными противовоспалительными препаратами (индометацин, диклофенак) 2 р/сут в продолжение 2-3 дней. Эффективность применения Урофурагина оценивалась на основании регресса клинических проявлений заболевания, а также показателей контрольного анализа мочи.

Оценка результатов проводимого лечения в 1-й группе пациенток в динамике показала: на 2-е сут отмечались уменьшение дизурии, исчезновение макрогематурии, на 3-4-е — полное исчезновение симптомов. Контрольный анализ мочи, взятой на 8-й день, зафиксировал нормализацию лабораторных показателей. В контрольном посеве мочи роста микрофлоры обнаружено не было. Назначенная терапия хорошо переносилась больными. Побочные эффекты на фоне приема препарата в данной группе отсутствовали. Оценка результатов терапии во 2-й группе в динамике показала: на 2-е сут у 39 (88%) пациенток отмечалось купирование дизурии, у 5 (11%) почти 3 сут терапии сохранялась резь в конце мочеиспускания. У 4 (9%) участниц были отмечены нежелательные побочные эффекты, связанные с приемом препарата: тошнота, снижение аппетита. Степень их выраженности была незначительной и отмены препарата не потребовала. После окончания лечения у всех пациенток фиксировалась положительная динамика лабораторных показателей. Так, у 43 (97%) участниц показатели общего анализа мочи не имели отклонений от нормы, у 1 (2%) больной сохранялась небольшая лейкоцитурия, несмотря на положительную динамику лабораторных показателей. В контрольном посеве мочи роста микрофлоры выявлено не было.

Авторы исследования сделали вывод, что в обеих группах пациенток с острым циститом Урофурагин® показал высокую клиническую эффективность. Уже на 2-е сут у большинства больных отмечались признаки клинического улучшения — купирование гематурии, уменьшение дизурии, устранение болевого синдрома. Нормализация лабораторных показателей после проведенного лечения отмечена у 51 (98%) участников исследования. При этом эрадикация возбудителей по результатам посева мочи отмечалась в 100% случаев. Частота возникновения нежелательных явлений была незначительной (7,6%). Побочные эффекты — тошнота, снижение аппетита носили невыраженный характер и не потребовали отмены препарата. В процессе лечения эпизодов возникновения кандидозного вульвовагинита, ятрогенной диареи, а также признаков дисбиоза кишечника отмечено не было.

Еще одним важным преимуществом применения фузидина является быстрое начало действия. ИНМП, как известно, зачастую протекают с выраженной симптоматикой, поэтому указанная характеристика приобретает особое значение. Так, после приема внутрь фурагин очень быстро всасывается и достигает максимальной концентрации в сыворотке крови в течение 0,5 часа. Эти концентрации являются незначительными с терапевтической точки зрения и составляют не более 4,2 мкм/мл. Выведение же препарата составляло в среднем около 6,25 мг/мл. То есть препарат работает таргетно, концентрируясь преимущественно в моче. По сведениям литературы прием производных нитрофурана с пищей потенциально увеличивает биодоступность на 40-50% и увеличивает выведение препарата, то есть повышает его концентрацию в моче, влияя на эффективность и ускоряя начало действия.

Основные преимущества Урофурагина:

- уникальный механизм действия, обеспечивающий низкий уровень риска селекции антибиотикорезистентности;
- узкий спектр действия, позволяющий не нарушать количественный и качественный состав микрофлоры кишечника и влагалища;

Справка ЗУ

Говоря об антибиотикотерапии ИМП, важно помнить о потенциальной опасности широкого назначения фторхинолонов для системного применения. Напоминаем, что Управлением по контролю пищевых продуктов и лекарственных препаратов США (FDA) 12 мая 2016 г. было опубликовано сообщение с рекомендацией ограничить применение АБ группы фторхинолонов при большинстве неосложненных инфекций, поскольку эти препараты могут вызвать развитие инвалидирующих побочных эффектов. По мнению экспертов FDA, в целом риск неблагоприятных явлений, связанных с применением АБП класса фторхинолонов, преобладает над их пользой для пациентов с острым синуситом, острым бронхитом и неосложненными ИМП. При указанных состояниях фторхинолоны должны использоваться в качестве резервных препаратов у больных, которые не могут получить другую терапию. Проведенное FDA исследование безопасности продемонстрировало, что системное применение фторхинолонов (в таблетках, капсулах или инъекционно) ассоциируется с развитием инвалидирующих и потенциально необратимых побочных эффектов (иногда сочетанных). Нежелательные реакции могут возникать со стороны сухожилий, мышц, суставов, периферических нервов и центральной нервной системы. Вследствие этого FDA считает необходимым в инструкции по медицинскому применению всех препаратов группы фторхинолонов и в листки-вкладыши для пациента внести изменения, отражающие эту новую информацию о безопасности. При этом отмечается, что исследования безопасности фторхинолонов продолжаются и FDA будет извещать общественность по мере появления дополнительной информации.

- высокая таргетность — максимальная концентрация вещества в месте инфекции;
- минимальная ингибирующая концентрация в моче превышает таковую в плазме в несколько раз;
- наиболее благоприятный профиль безопасности среди всех нитрофуранов;
- доступная цена и европейское качество.

Однако не только препараты нитрофуранового ряда сегодня задекларированы в Рекомендациях EAU-2017 в качестве препаратов первой линии для лечения ИНМП. При известной чувствительности локальных уропатогенов к ко-тримоксазолу экспертная группа EAU-2017 рекомендует применение триметоприма или его комбинации с сульфаметоксазолом. Особенно это актуально для пациентов с рецидивирующими урогенитальными инфекциями, ведь на прием к врачу они зачастую приходят со списком антибиотиков, принимаемых ими за последние несколько месяцев. Именно в такой ситуации идеальным решением может стать назначение Бисептола. При этом сроки лечения как правило 3 до 5 дней, при этом оптимальная продолжительность приема АБП по мнению ряда авторов составляет 3 дня (Bonkat et al., 2017).

Эффективность коротких курсов ко-тримоксазола была оценена в недавнем сравнительном исследовании А. Vachhani и соавт. (2015). 175 пациентов с неосложненной ИМП (с острым циститом и явлениями дизурии, подтвержденной бактериурией и характерными УЗИ-признаками) были рандомизированы на 3 группы и получали назначенное антибактериальное лечение (ко-тримоксазол, норфлоксацин или левофлоксацин) в течение 3 дней. Перед началом терапии всем пациентам был произведен бактериальный посев на флору. В целом *E. coli* (74,29%) оказалась наиболее распространенным организмом. Другие бактерии встречались значительно реже: *Klebsiella spp* (11,43%), *Streptococcus spp.* (6,29%), *Staphylococcus saprophyticus* (5,14%) и *Pseudomonas spp.* (2,86%). После 3 дней лечения показатели эрадикации возбудителя составили 86,2; 87,7 и 83,3% для пациентов, получавших, соответственно, ко-тримоксазол, норфлоксацин и левофлоксацин. Ни в одной из групп не было отмечено серьезных побочных реакций, потребовавших отмены лечения.

 Авторы сделали вывод, что короткие курсы (3 дня) ко-тримоксазола в терапии неосложненных ИМП являются эффективной мерой для элиминации основных видов уропатогенов. По эффективности короткие курсы ко-тримоксазола не уступают таковым у фторхинолонов. Однако в качестве первой линии лечения неосложненных ИМП должен быть использован именно ко-тримоксазол, так как фторхинолоны, не имея явных преимуществ, должны быть отнесены к группе препаратов резерва.

Стоит отметить, что неосложненный пиелонефрит легкой и средней степени тяжести требует более длительного лечения ко-тримоксазолом – 7-14 дней. Около 10-15 лет назад появились сообщения о росте уровней резистентности микроорганизмов к ко-тримоксазолу, что привело к некоторым ограничениям в его использовании. Но подобные ограничения коснулись большого количества антибиотиков, что было связано с общим резонансом в отношении растущих уровней антибиотикорезистентности ко всем без исключения классам антибиотиков. Ко-тримоксазол не только не исчез с фармацевтического рынка Европы, но и сумел сохранить свое место в европейских

рекомендациях по ведению бактериальных инфекций различных органов и систем организма. Бисептол как комбинация двух синергично действующих веществ (сульфаметоксазола и триметоприма) обладает уникальным антимикробным бактерицидным спектром и высокой, проверенной временем безопасностью. Наиболее ярким критерием хорошего профиля безопасности является разрешение к применению препарата в детской практике (Бисептол® в таблетках рекомендован начиная с 6-летнего возраста, в форме суспензии применяется с 2-месячного возраста). Рационализация назначения Бисептола привела к тому, что в последние годы отмечается повышение уровней чувствительности к ко-тримоксазолу, причем среди штаммов микроорганизмов, вызывающих развитие как ИМП, так и инфекций других систем организма (прежде всего — респираторной). Это важно понимать в разрезе возрастающего числа сообщений об аллергических реакциях на антибиотики цефалоспоринового ряда и случаях резистентности к фторхинолонам.

Таким образом, Урофурагин® и Бисептол® являются эффективными и безопасными АПБ и безусловной альтернативой цефалоспорином и фторхинолонам в эмпирической терапии острой неосложненной ИНМП. При

этом Бисептол® является антибактериальным средством с огромной доказательной базой и высокой степенью безопасности. Повсеместный рост чувствительности уропатогенов к Бисептолу позволяет рекомендовать его в качестве препарата первой линии для лечения ИНМП при известной чувствительности локальных уропатогенов к ко-тримоксазолу. Урофурагин®, обеспечивая высокий уровень эрадикации основного возбудителя ИМП – кишечной палочки, позволяет сохранять стабильность микрофлоры основных сред организма, что имеет первостепенное значение для пациентов, страдающих острыми инфекциями. Лечение ИМП Урофурагином и Бисептолом не только соответствует принципам доказательной медицины, но и позволяет обеспечить высокий уровень комплаенса к терапии со стороны пациентов благодаря удобству применения, относительно коротким курсам лечения и доступной цене. И конечно же, нельзя забывать о том, что использование эффективных и безопасных АПБ в широкой клинической практике – шаг к преодолению антибиотикорезистентности, являющейся на сегодня глобальной медико-социальной проблемой.

Подготовила **Александра Меркулова**

[illegible]

Ю.М. Гурженко, д. мед. н., В.В. Спиридоненко, к. мед. н., ДУ «Інститут урології НАМН України», м. Київ

Теоретичне обґрунтування трофічної терапії хронічного простатиту ректальними формами сампросту

Хронічний простатит (ХП) є досить поширеним захворюванням і вважається одним із найбільш актуальних патологічних процесів в організмі чоловіків. ХП лікувати доволі складно, тож фахівці у світі дотримуються різних поглядів на терапію цього захворювання [1].

Передміхурова залоза (ПЗ) вважається гормонозалежним органом, функції якого контролюють статеві гормони. Унаслідок цього за наявності певних анатомо-функціональних особливостей і під впливом екзогенних чинників виникає феномен сумачії факторів, що сприяє реалізації неспецифічного запального бактеріального (або абактеріального) процесу в ПЗ.

Відтак до сприятливих для розвитку запального процесу анатомо-фізіологічних особливостей простатовезикулярного комплексу (ПВК) належать:

- наявність подовжених вивідних протоків простатичних ацинусів із криптоподібною слизовою;
- слабкість гладком'язових структур сфінктерів протоків;
- наявність щільної фіброзної капсули, у деяких осіб — зі щільним фіброзним каркасом, що здатний посилювати розлади мікроциркуляції і спричиняти підвищення внутрішньопростатичного тиску при рефлюксі;
- велика щільність судинних анастомозів між венами тази й судинами ПЗ з їхньою анатомічною неоднорідністю;
- наявність генетично детермінованої схильності індивідуума до стану гіпоандрогенії та гіперестрогенії зі зменшенням андрогенчутливих рецепторів у гормонзалежних тканинах [2].

Феномен виникнення рефлюксу запального субстрату з великою кількістю бактеріальних агентів із порожнин ацинусів до інтерстицію ПЗ є одним із найбільш відомих патогенетичних механізмів формування хронічного запалення [3]. Хронічне запалення підтримується тривало-існуючим рефлюксом ацинарного субстрату, до якого згодом додається сечовий компонент з наступним формуванням великих вогнищ запалення, які здатні грубо змінювати архітектоніку судинних капілярів і нормальних ацинарних структур. Зазначені стани в чоловіків вікової категорії після 40 років часто супроводжуються розвитком гіперпроліферації клітин простатичного епітелію вікарного характеру.

Вважається, що нормальне забезпечення процесів проліферації простатичних клітин у чоловіків залежить від рівня активного метаболізму тестостерону — дегідротестостерону, що регулюється ферментом 5-альфа-редуктазою (J. Oesterling et al., 1991; M. Paubert-Braquet et al., 1997). Порушення метаболізму в тканинах ПВК асоціюється із неспецифічно запальними змінами в них. Формування останніх є суто індивідуальним для кожного пацієнта.

Інфекційний запальний процес у структурах ПВК найчастіше розвивається у молодих чоловіків унаслідок індивідуальних особливостей ПВК, що сформувалися у пубертатному періоді, або умов статевого життя (кількість партнерів, частота сексуальних стосунків, особливості мікрофлори статевих органів, імунний статус особи тощо). Клініко-морфологічні прояви хронічного запального процесу в ПЗ починають формуватися у чоловіків приблизно в 30-річному віці, а після 40 років до них додається гіперпластичний компонент.

Визначається важлива роль неспецифічного запалення при формуванні доброякісної гіперплазії ПЗ (ДГПЗ) [4-6] у понад 40% усіх випадків та наявність високої кореляції між існуванням ХП та ризику розвитку раку передміхурової залози (РПЗ) [7-10]. Вогнища запальної атрофії в тканині ПЗ вважаються гістологічним предиктором інтраепітеліальної неоплазії і РПЗ.

З метою вирішення питань, пов'язаних з цією актуальною проблемою, створюється робоча класифікація рівнів запального компонента в тканинах ПЗ з розробкою гіпотетичної градації гістологічної агресивності гіперпластичних процесів [11], що ґрунтується на математичній моделі кореляції між рівнями простатспецифічного антигена плазми та морфологічними ознаками виразності неопластичної агресії [12]. Наразі вирішення зазначеної проблеми вбачається складним завданням через неможливість на нинішньому етапі чітко визначити епідеміологію ХП та існування його безсимптомних форм; унаслідок відсутності державних скринінг-програм, неінвазивних методів діагностики морфологічних змін у тканинах ПВК, чітких поглядів на ультраструктурні особливості різних процесів у ПВК тощо.

Безумовно, важливу роль відіграють генетичні передумови, що сприяють виникненню захворювань ПЗ.

Зміни тканини ПЗ формуються завдяки реалізації різних внутрішніх (генетичний і гормональний фактори, рівні

цитокінів, фактори росту, в тому числі біогенні регуляторні пептиди, порушення тазового та органного кровообігу) та зовнішніх (запальна реакція, мікробна інвазія) чинників. Однак провідну клініко-морфологічну роль відіграє запальна реакція в інтерстиції та протоках структур ПВК, що розвивається на тлі генетичної схильності.

Науково доведено існування певних генів, пов'язаних із наявністю прогресії запалення (MIC1 — трансформуючий фактор росту, який регулює активність макрофагів; IL1RN — кодон білків у популяції інтерлейкіну-1 (IL-), інгібітор прозапального IL-1α і IL-1β; промотор IL-8q13-2, що кодує IL-8 та IL-10 як посередника запалення) та генною регуляцією канцерогенезу в тканинах простати (RNASEL 1q25 — антивірусна й антипроліферативна роль інтерферону; MSR1 8p22 — регулятор рецепторів макрофагів; GST-P1 11q13 — антиканцерогенний регулятор сполучення глутатіону; TLR4q32-33, TLR1, TLR6 та TLR10 хромосоми 4p14 і MIC1 — регулятори активності макрофагів) [13].

За результатами метааналізу наукових даних стосовно контамінації тканини ПЗ статевими інфекціями [14] було встановлено роль останніх у формуванні бактеріальної ініціації хронічного запалення, яке згодом набувало абактеріального характеру з поступовою прогресією та високим ризиком розвитку РПЗ.

Сучасні дані щодо проблеми простатичної інтраепітеліальної неоплазії (PIN) і формування РПЗ вказують на значно більшу частоту виявлення останніх в осіб із хронічним запаленням, ніж у чоловіків без нього. В осіб із РПЗ дослідження біопатії ПЗ [15] встановило ознаки попереднього запального компонента у понад 80% випадків.

Хронічний запальний процес призводить до значних проліферативних змін, із місцевим накопиченням надлишку продуктів оксидативного стресу та активною післятрансляційною модифікацією фрагментів ДНК у простатичному епітелії. На моделі ПЗ шурів було визначено здатність уропатогенів (E. coli) ініціювати оксидативний стрес, пролонгацію процесів запалення з дисфункцією та руйнацією гладких м'язів, реактивною дисплазією та ризиком формування вогнищ неоплазії з атипією [16, 17].

Маркером запально-деструктивного процесу в простаті є надлишок кристалів сечової кислоти, що стимулює вироблення надлишку прозапальних цитокінів [18] із залученням до процесу інших запальних агентів. Окремою ознакою цього процесу є пошкодження епітелію з утворенням надлишку амілоїдних тілець, що формуються в зоні запальних інфільтратів [19, 20]. Подальші пошкодження клітин за таких умов провокують виникнення компенсаторної клітинної проліферації з ризиком зростання маси гіперпластичного компонента або виникнення неопластичних змін у епітеліальних клітинах [21].

Безумовним у таких випадках є зв'язок між вищезазначеними порушеннями та утворенням надлишкових сполук метаболізму сечової кислоти у вигляді інтерстиціальних депозитів, що спроможні підсилювати асептичний запальний процес з високим ризиком рецидиву інфекції.

Джерелом окислювальних реакцій, які здатні викликати гіперпластичні або передракові стани в тканині й чинять негативний вплив на ДНК, є підвищений вміст вільних радикалів у макрофагах і нейтрофілних інфільтратах [22].

Практично в усіх сучасних дослідженнях із ХП вказується на дисбаланс у системі вільнорадикального окислення (ВРО) як на один із найважливіших факторів промоції запалення.

Механізм так званого оксидативного стресу полягає у надлишковій продукції сполук арахідонової кислоти, простагландинів і циклооксигеназ (ЦОГ) унаслідок вільнорадикального руйнування клітинних біомембран із високим рівнем клітинної проліферації в простатичній тканині. Коливання показників системи ВРО полягає також і в збільшенні вмісту сполук антиоксидантної системи (супероксиддисмутаза, каталаза, глутатіон-S-трансфераза тощо) [53].

Порушення системи ВРО може бути характерним при ХП, який поєднується із розвитком запального процесу у верхніх сечових шляхах (хронічний пієлонефрит) у вигляді активації гідроперексидів у біомембранах клітин ниркового епітелію. Запалення при цьому чітко підтверджується лабораторними тестами [29]. Деструкційні



Ю.М. Гурженко



В.В. Спиридоненко

процеси у клітинах простатичного епітелію характеризуються активною продукцією сполук пероксидації ліпідів: малонового діальдегіду, дієнових кон'югат, основних мембранних фосфоліпідів та їхніх цитотоксичних лізоформ, надлишок яких можна виявити у різних субстратах.

Процеси активації порушень системи ВРО в умовах гострої калькульозної обструкції відображають порушення балансу між анти- й прооксидантними системами із розвитком так званого оксидативного стресу [58], в основі патофізіології якого є зміни пенетрації біомембран гідропероксидним аніоном та дисбаланс їхнього вмісту. Мембрано-пошкоджувальна дія продуктів перекисного окислення ліпідів і подальші порушення клітинного метаболізму є основною ланкою патогенезу хронічного запального процесу в усіх відділах сечостатевої системи, тим більше у структурах ПВК, тож активація ферментних і неферментних систем антирадикального захисту належить до заходів органо-тропної корекції.

Одним із відомих механізмів ушкодження тканини ПВК є зміни місцевого гормонального фону з надлишковим вмістом естрадіолу та порушенням його зв'язування з місцевими рецепторами клітин-мішеней.

Ознаки естрогенної ініціації молекулярних подій типу «імпринтингу» (сайленсинг) також мають відношення до індукції запальної відповіді в межах ПВК із тривалим поглибленням запальних змін та ризиком розвитку передракових станів. Дослідження експериментальної гіперестрогенізації ембріонів шурів встановило збільшення відсотка вад розвитку з виникненням зон запалення, дисплазії або PIN у тканинах ПВК [7].

Одним із визнаних фундаментальних промоторів запалення в структурах ПВК є порушення синтезу оксиду азоту (NO) на органному та загальному рівнях. Початкові структурні зміни з декомпенсацією нормальних фізіологічних механізмів органної регуляції тісно пов'язані з підвищенням рівнів NO та формуванням стійкої тканинної гіпоксії із надлишком вмісту активної NO-синтетази (iNOS), що виступає активним деструктивним промотором [23].

На тлі гіперпродукції зазначених сполук відбувається характерна імунна імпрегнація в епітелії гіперплазованих клітин простати з високим ризиком індукції PIN порівняно з нормальною тканиною.

Запалення вважається процесом, що охоплює різноманітні генетичні, гуморальні (цитокіни) та клітинні (лейкоцити) чинники. Запальне ушкодження структур ПВК виникає завдяки надлишку прозапальних факторів (синтез вільних радикалів, ЦОГ-активність тощо) у ділянці його виникнення, тому в більшості випадків він поступово, але невинно прогресує [24]. Вплив низки різноманітних факторів негативно позначається на структурі білків — з наступним виникненням їхніх післятрансляційних генних модифікацій та порушенням процесів репарації ДНК, апоптозу та активацією клітинної гіперпроліферації [25].

Виникнення вогнищ вірусного чи бактеріального запалення у структурах ПВК здатне спричинити розвиток надлишкової проліферації з формуванням вогнищ доброякісної гіперплазії та ризиком виникнення PIN. Останнє пов'язується із наявністю двох сімейних генів: PNH-SEL (пов'язаний з геном HPC1 і регуляцією вірусної PNH) та MSR1 (код субодиниці макрофагпоглинаючого рецептора, здатний до зв'язування з бактеріальними ліпополісахаридами) [26].

Гіпертрофія структур ПЗ при запаленні відбувається завдяки хронічному впливу запальних агентів (вірусних, бактеріальних), здатних до геномного пошкодження якщо не власне бактеріальним агентом, то різними продуктами запалення.

Формування запальної промоції у парауретральних зонах ПЗ відбувається завдяки різним патофізіологічним механізмам, головними з яких є бактеріальна інвазія та підвищення внутрішньоуретрального тиску з рефлюксом сечі до простатичної тканини.

Крім того, сприятливими чинниками розвитку гіперплазії ПЗ є такі екзогенні фактори, як порушення пуринового обміну, надлишок екстрактивних речовин та солі

у харчовому раціоні, низький рівень тестостерону із змінами інших гормональних профілів, сексуальні дизритмії, низка професійних чинників тощо [7].

Фактор інтрапростатичного рефлюксу в ПВК, що завжди є субклінічним, при ДГПЗ підсилюється через інфравезикальну обструкцію і стає провідним механізмом поглиблення хронічного запалення [3], що супроводжується потужним оксидативним стресом, із подальшим розвитком реактивної дисплазії та ризиком пухлинного росту. Морфологічні порушення за таких умов корелюють із високою відповідністю процесам з PIN-ураженням у простатичному епітелії.

Незважаючи на значну обізнаність фахівців у гістологічних та клінічних аспектах перебігу ХП та ДГПЗ, поки мало що відомо про молекулярні механізми їхнього прогресування. Отже, наявність запалення в ПЗ — доволі поширений процес, що виникає унаслідок впливу низки поліморфних факторів, із яких генетична схильність та мікробна контамінація відіграють провідну роль. Поєднання хронічного абактеріального запалення з гіперпластичними вогнищами в тканинах ПЗ сприяє обтяженню та прискоренню прогресування патології [27].

Важливу роль запалення у розвитку РПЗ можна пояснити впливом стійкого місцевого рівня прозапальних медіаторів, що спричиняють модуляцію генетичних (геномна промоція канцерогенезу) та метаболічних (оксидативний стрес) умов різкої дерегуляції апоптозу.

Отже, хронічне запалення — одне з найбільш поширених і потужних механізмів пошкодження структури та функції ПЗ [3, 12] з високим відсотком формування гіперпроліферативного процесу, що потребує постійного пошуку ефективних методів лікування. На сучасному етапі розвитку медицини перспективними засобами терапії патології ПЗ вважаються біогенні пептиди з високою органотропністю до тканин ПВК.

Призначення препаратів, що здатні справляти протизапальний, антибактеріальний та трофічний ефекти, часто стає альтернативою традиційній терапії, особливо у випадку абактеріального перебігу запалення у ПЗ. Згідно із сучасними уявленнями фармакологічні ефекти препаратів для консервативної терапії ХП мають бути спрямовані на відновлення обміну речовин та місцевого імунітету, зниження виразності запальної реакції, зменшення ризику розвитку ускладнень (гіперпроліферація, склеротичні процеси) та профілактики ДГПЗ [28].

У 1990-х роках з органів і тканин тварин були виділені пептиди, що мають тканиноспецифічну дію і здатні до відновлення або оптимізації метаболізму в клітинах тієї тканини, саме з якої вони і були виділені. Термін «біорегуляторні» вказує на регуляторну здатність пептидів до стимуляції або пригнічення клітинного метаболізму за різного функціонального стану клітини.

Одним із найпоширеніших пептидних біорегуляторів став сампрост — речовина, отримана з тканин ПЗ та сім'яних пухирців великої і малої рогатої худоби. У країнах Європи, Близького Сходу та в США подібні препарати не отримали поширення, а на теренах СНГ, навпаки, накопичено 25-річний досвід лікування хворих за допомогою препаратів біорегуляторних пептидів, із яких найбільшим попитом користується саме простатоселективний пептид.

Широке використання біогенних пептидів з метою органотропного стимулюючого впливу на ПВК у країнах СНД ґрунтується на використанні субстанції сампрост, яку отримують із сім'яних залоз великої рогатої худоби.

Унаслідок відсутності ґрунтовних досліджень з вивчення впливу сампросту на оксидативний стрес немає можливості скласти цілісне уявлення про функціонування системи ВРО за різних станів запалення у ПВК, тож існує потреба в подальших дослідженнях, що особливо пов'язано з наявністю у нього прямого органотропного ефекту.

Дослідження, проведені на початку 1990-х років, сприяли активному використанню ліофілізованого екстракту з передміхурових залоз биків парентерально, а згодом і у ректальних високодозових формах (сампрост).

Головним патогенетичним чинником впливу сампросту на структури ПЗ та сім'яних пухирців людини є тканиноспецифічна активність субстанції щодо зазначених органів та їх загального стану. Доведено, що парентеральне введення субстанції реалізується лише в певних тканинах організму, при цьому кожна з форм не здатна донести 100% дозу субстанції до місця призначення [29]. Активна форма біорегуляторного пептиду сприяє посиленню метаболізму як епітеліальних структур простатичних ацинусів, так і інтерстиціальної тканини. Разом із тим на тлі активації обміну речовин у тканинах виникає ефект підвищення чутливості рецепторного апарату із стимулюючим впливом на мікросудинну ланку з розширенням об'єму мікроциркуляторного русла, підсиленням скорочувальних рухів гладком'язових елементів сфінктерного апарату та посиленням видалення інфекційних агентів [30]. Ефективна ліквідація мікробних агентів стала можливою завдяки застосуванню ректальної форми сампросту в поєднанні з антибактеріальними препаратами [31, 32].

Важливу патогенетичну роль відіграє здатність сампросту покращувати кінетичний ефект дренажу секрету з простатичних проток. Прокінетичний

ефект реалізується завдяки активації функції епітелію та виділення секрету ПЗ під силою тяжіння, а також унаслідок посилення скорочувальної здатності сфінктерів проток. Це також є певним антирефлюксним компонентом при хронічному запаленні [33]. Антизапальний ефект сампросту ґрунтується на посиленні природних механізмів неспецифічного антибактеріального, антивірусного та імунологічного захисту, в тому числі він пов'язаний з активацією системи місцевих секреторних імуноглобулінів, лізоциму, пропердину тощо.

Роль трофічного впливу також полягає у зменшенні виразності процесів гідропероксидації у вогнищах запалення, корекції тканинної гіпоксії та відповідною активацією місцевих сполук. Вищезазначені ефекти були продемонстровані у низці клінічних досліджень, проведених в ДУ «Інститут урології НАМН України» [34, 35]. Завдяки наявності різних дозувань та методик лікування ефекти комерційних препаратів сампросту сприяли зменшенню виразності симптомів нижніх сечових шляхів, покращенню еректильної функції, підсиленню лібідо, збільшенню об'єму еякуляту та покращенню його характеристик [36]. Перебіг патологічних станів у ПЗ під впливом сампросту характеризується зменшенням виразності проявів, як суб'єктивних (скарги), так і об'єктивних (зменшення об'єму ПЗ, ліквідація залишкової сечі після сечовипускання, покращення структурних характеристик ПВК). Сампрост призначають у більшості випадків ХП [37-40], при синдромі хронічного тазового болю [41] компенсованої ДГПЗ [42, 43], чоловічому безплідді [44] і як компонент комплексної терапії еректильної дисфункції [45]. Призначення комплексної терапії із сампростом у хворих, що перенесли оперативне лікування аденоми ПЗ (трансуретральну резекцію), сприяло покращенню стану сечовипускання [46]. Сампрост вважається одним з ефективних засобів при консервативному лікуванні ДГПЗ в моно- [47-50] та комбінованій терапії з іншими препаратами [51].

Цікавою є наукова робота V. Gomberg і співавт., яка містить позитивну оцінку ефектів використання ректальної форми сампросту жінок із хронічним запальним захворюванням сечового міхура та гіперактивними розладами сечовипускання на тлі клімактеричних змін слизових геніталій [52].

Отже, застосування екстракту ПЗ великої рогатої худоби в урологічній практиці впродовж кількох десятиріч підтвердило позитивний вплив парентеральних та ректальних форм препарату на різні ланки інфекційно-запального процесу в ПВК. Останні містять високі дози активної речовини (сампрост 50-100 мг), що дає змогу отримувати значно кращі клінічні ефекти при різних запальних станах у ПВК. Призначення цього виду терапії може стати одним із профілактичних напрямів лікування пацієнтів із ДГПЗ або РПЗ.

Література

- Dennis L., Lynch C.F., Tornes J.C. Epidemiologic association between prostatitis and prostate cancer // Urology. — 2002. — Vol. 60. — P. 78-83.
- Горпинченко І.І., Гурженко Ю.Н. Использование суппозиторий Витাপрост Форте и Витাপрост в комплексном лечении больных хроническим неспецифическим простатитом // Здоровье мужчины. — 2011. — № 4. — С. 86-88.
- Elkahwaji J.E., Zhong W., Bushman W. Chronic bacterial infection and inflammation incite reactive hyperplasia in a mouse model of chronic prostatitis // Prostate, 2007, Vol. 67, p. 14-21.
- Di Silverio F., Gentile V., de Matteis A., et al. Distribution of inflammation, pre-malignant lesions, incidental carcinoma in histologically confirmed benign prostatic hyperplasia: a retrospective analysis // Eur. Urol. — 2003. — Vol. 43. — P. 164-175.
- Kramer G., Mitteregger D., Marberger M. Is benign prostatic hyperplasia (BPH) an immune inflammatory disease? // Eur. Urol. — 2007. Vol. 51. — P. 1202-1216.
- Nickel J.C. Prostatic inflammation in BPH: the third component? / Can J Urol. — 1994. — Vol. 1 — P. 1-4.
- De Marzo A.M., Platz E.A., Sutcliffe S. et al. Inflammation in prostate carcinogenesis // Nat Rev. — 2007. — Vol. 7. — P. 256-269.
- De Marzo A.M., Marchi V.L., Epstein J.I., Nelson W.G. Proliferative inflammatory atrophy of the prostate // Am. J. Pathol. — 1999. — Vol. 155. — P. 1985-1992.
- Nelson W.G., de Marzo A.M., Isaacs W.B. Prostate cancer // N. Engl. J. Med. — 2003. — Vol. 349. — P. 366-381.
- Platz E.A., de Marzo A.M. Epidemiology of inflammation and prostate cancer // J Urol. — 2004. — Vol. 171. — P. 536-540.
- Karakiewicz P.I., Benayoun S., Begin L.R. et al. Chronic inflammation is negatively associated with prostate cancer and high grade prostatic intraepithelial neoplasia on needle biopsy // Int. J. Clin. Pract. — 2007. — Vol. 71. — P. 425-430.
- Irani J., Levillian P., Goujon J.M., Bon D., et al. Inflammation in benign prostatic hyperplasia: correlation with prostate specific antigen value // J Urol. — 1997. — Vol. 157. — P. 1301-1303.
- Djavan B. Lower urinary tract symptoms benign prostatic hyperplasia: fast control of the patient's quality of life // Urology. 2003 Sep; 62 (3 Suppl 1): P. 6-14.
- Dennis L., Lynch C.F., Tornes J.C. Epidemiologic association between prostatitis and prostate cancer // Urology. — 2002. — Vol. 60. — P. 78-83.
- Karakiewicz P.I., Benayoun S., Begin L.R. et al. Chronic inflammation is negatively associated with prostate cancer and high grade prostatic intraepithelial neoplasia on needle biopsy // Int J Clin Pract. — 2007. — Vol. 71. — P. 425-430.
- Naber K., Weidner W. Chronic prostatitis: an infectious disease? // J Antimicrob. Chemother. — 2000. — Vol. 46. — P. 157-161.
- Zhou T., Yang Y., Zhang H. et al. Serenoa Repens Induces Growth Arrest, Apoptosis and Inactivation of STAT3 Signaling in Human Glioma Cells // Technol Cancer Res Treat. — 2014 Jun. — Vol. 16. — P. 12-16.

- Martinson F., Petrilli V., Mayor A., Tardivel A., Tschopp J. Gout-associated uric acid crystals activate the NALP3 inflammasome // Nature. — 2006. — Vol. 440. — P. 237-241.
- De Marzo A.M., Platz E.A., Sutcliffe S. et al. Inflammation in prostate carcinogenesis // Nat Rev. — 2007. — Vol. 7. — P. 256-269.
- Drachenberg C.B., Papadimitriou J.C. Prostatic corpora amylacea and crystalloids: similarities and differences on ultrastructural and histochemical studies // J. Submicroscop. Cytol. Pathol. — 1996. — Vol. 28. — P. 141-150.
- Palapattu G.S., Sutcliffe S., Bastain P.J., Platz E.A. Prostate carcinogenesis and inflammation: emerging insights // Carcinogenesis. — 2004. — Vol. 26. — P. 1170-1181.
- Sugar L.M. Inflammation and prostate cancer // Can J Urol. — 2006. — Vol. 13 (1). — P. 46-47.
- Baltaci S., Orhan D., Cogus C., Turkolmez K., et al. Inducible nitric oxide synthase expression in BPH, low and high grade PIN and prostate carcinoma // BJU Int. — 2001. — Vol. 88 — P. 100-103.
- Gradini R., Realacci M., Petrangeli E. et al. Nitric oxide synthases in normal and benign hyperplastic human prostate: immunohistochemistry and molecular biology // J. Pathol. — 1999. — Vol. 189. — P. 224-229.
- Zheng S. A comprehensive association study for genes in inflammation pathway provides support from their roles in prostate cancer risk in the CAPS study // Prostate. — 2006. — Vol. 66 — P. 1556-1564.
- Nelson W.G., De Marzo A.M., Isaacs W.B. Prostate cancer / N. Engl. J. Med. — 2003. — Vol. 349. — P. 366-381.
- Iakovets I., Iakovets E., Neimark A., Karpenko A., Arzamastsev D. Experience in vitaprost treatment of patients with chronic bacterial prostatitis and prostatic adenoma after prostatic arteries embolism // Urologiia. 2011 Sep-Oct; (5): 33-4, 36-9.
- Aliaev I., Vinarov A., Demidko I., Spivak L. Treatment of chronic prostatitis in prophylaxis of prostatic adenoma // Urologiia. 2012. Mar-Apr; (2): 39-40, 42-43.
- Гурженко Ю.Н. Использование таблеток Витапрост в комплексном лечении пациентов с хроническими воспалительными заболеваниями мужских половых органов // Здоровье мужчины. — 2013. — № 3 (46). — С. 81-87.
- Kondratyeva J., Nejmark A., Zheltikova J., Subbotin E. Correction of blood circulation in the prostate in patients with chronic prostatitis associated with urogenital infections // Urologiia. 2015 Mar-Apr; (2): 68-70.
- Logvinov L., Kudriavtsev I., Kumachev K. Et al. Effectiveness of Vitaprost Plus in the treatment of patients with chronic bacterial prostatitis // Urologiia. 2013 Nov-Dec; (6): 62-4, 66.
- Lopatkin N., Kamalov A., Mazo E. et al. Vitaprost plus in the treatment of chronic bacterial prostatitis // Urologiia. 2009 May-Jun; (3): 54-61.
- Lopatkin N., Kamalov A., Mazo E. et al. Administration of oral vitaprost for prevention of exacerbations of chronic abacterial prostatitis // Urologiia, 2009. Jan-Feb; (1): 29-35.
- Горпинченко І.І., Гурженко Ю.Н. Использование суппозиторий Витাপрост-Форте и Витাপрост в комплексном лечении больных хроническим неспецифическим простатитом // Здоровье мужчины. — 2011. — № 4. — С. 86-88.
- Горпинченко І.І., Гурженко Ю.Н. Использование суппозиторий Витাপрост-плюс в комплексном лечении больных хроническим неспецифическим уретропростатитом // Здоровье мужчины. — 2013, № 1 (44). — С. 93-98.
- Demidko I., Gazimiev M., Baidualiev A., Lachinov E., Saenko V. The use of vitaprost in the treatment of patients with prostate diseases // Urologiia. 2014. Jan-Feb; (1): 62-4, 66-7.
- Горпинченко І.І., Гурженко Ю.М., Спиридоненко В.В. Використання супозиторіїв Вітапрост форте в комплексному лікуванні хворих на хронічний простатит. Інформ. повідомлення для прак. лікарів, затв. Вченою радою ДУ «Інститут урології НАМН України» 31.03.2015 р.
- Schiller D.S., Parikh A. Identification, pharmacologic considerations, and management of prostatitis // Am. J. Geriatr Pharmacother. 2011 Feb; 9 (1): 37-48.
- Tkachuk V., Tkachuk I. Efficiency of vitaprost in patients with chronic prostatitis // Urologiia. 2012 Jul-Aug; (4): 88, 90-1.
- Ziganshin O., Bezpalko I., Kovalev I. Efficacy of using vitaprost in patients with infertility caused by chronic prostatitis // Urologiia. 2010. Nov-Dec; (6): 50-441.
- Potts J.M. Therapeutic options for chronic prostatitis/chronic pelvic pain Syndrome // Curr. Urol. Rep. 2005 Jul; 6 (4): 313-7.
- Гурженко Ю.Н., Бойко А.І., Гурженко А.Ю. и соавт. Опыт применения препаратов Витাপрост и Витাপрост Форте в лечении больных хроническим простатитом и доброкачественной гиперплазией предстательной железы // Здоровье мужчины. — 2012. — № 2 (41). — С. 73-78.
- Gomberg V., Nad I. Efficacy of Vitaprost Forte in the treatment of adenoma // Urologiia. 2010 Sep-Oct; (5): 35-9.
- Горпинченко І.І., Гурженко Ю.Н., Спиридоненко В.В. Использование препаратов группы цитомединов в комплексном лечении больных хроническим неспецифическим простатитом осложненным экскреторно-токсическим бесплодием // Материалы научно-практ. конф. «Урология, андрология, нефрология — 2015» 28-30.05.2015, Харьков. — С.137-148.
- Tkachuk V., Al-Shukri S., Tkachuk I., Kornienko V. Correction of erectile dysfunction in patients with chronic abacterial prostatitis // Urologiia. 2011. Nov-Dec; (6): 29-31.
- Ergakov D., Martov A. Application of rectal suppository vitaprost plus before and after transurethral resection of the prostate // Urologia. 2013. Mar-Apr; (2): 83-84.
- Neimark B., Neimark A., Nozdrachev N. The use of drug vitaprost forte in patients with benign prostate hyperplasia // Urologiia. 2013 Jan-Feb; (1): 54-56.
- Nozdrachev N., Neimark A., Neimark B. Administration of vitaprost plus for prevention of infectious-inflammatory complications of transurethral prostatic resection in patients with prostatic adenoma // Urologiia, 2011 Jul-Aug; (4): 55, 57-60.
- Shafraanov D., Mariupol'skij A. Vitaprost-forte in the treatment of patients with prostatic adenoma // Urologiia. 2011 Nov-Dec; (6): 54, 56-9.
- Sitdykova M., Zubkov A. Efficacy of vitaprost forte in the treatment of prostatic adenoma // Urologiia. 2009 Nov-Dec; (6): 27-30.
- Pahomova A., Borovskaja T., Fomina T. et al. Comparative experimental evaluation of the efficacy of Prostamol Uno and Samprost on rat model of chronic aseptic prostate inflammation. Bull Exp Biol Med. 2011 Nov; 152 (1): 66-9.
- Gomberg V., Nad' I. Treatment of overactive bladder in women with vitaprost forte // Urologiia. 2010 Jul-Aug; (4): 20-5.
- Никилина Г.Г., Король Л.В., Садовникова Л.В. Достижения и перспективы исследования антиоксидантной системы при урол. и нефролог. заболеваниях // Лаб. диагностика. — 1998. — № 1. — С. 3-7.

Долгосрочное использование эверолимуса у пациентов с комплексом туберозного склероза: обновление данных исследования EXIST-2 после 4 лет наблюдения

Представлены результаты исследования долгосрочных эффектов эверолимуса у пациентов с почечной ангиомиолипомой (АМЛ), связанной с комплексом туберозного склероза (ТС) или спорадическим лимфангиолейомиоматозом (ЛАМ).

Введение

Туберозный склероз представляет собой генетическое заболевание с частотой 1 случай на 6 тыс. новорожденных, которое приводит к росту гамартом в таких органах, как мозг, почки, кожа, легкие, глаза и сердце. Около 20% пациентов страдают от развития в головном мозге субэпендимальных гигантоклеточных астроцитом (СЭГА), рост которых может привести к обструкции желудочков, острой гидроцефалии и смерти. Повреждения кожи различных типов, включая фибромы и лицевые ангиофиброммы, развиваются у >90% пациентов с одним или несколькими поражениями. Ангиомиолипомы являются наиболее распространенными связанными с ТС почечными поражениями, которыми страдают до 80% пациентов. Они также наблюдаются у 33-50% больных ЛАМ. Обычно АМЛ проявляются как мультифокальное двустороннее бессимптомное поражение, но по мере разрастания новообразований до >3-4 см они становятся симптомами, сопровождаются повышенным риском аневризм, что может привести к кровоизлиянию. В АМЛ почек, связанных с ТС или спорадическим ЛАМ (сЛАМ), выявляется повышенная активность мишени рапамицина млекопитающих (mTOR), вызванная мутациями в генах TSC1 или TSC2. Консенсусные рекомендации по лечению ТС предлагают ингибиторы mTOR в качестве первой линии терапии бессимптомных растущих АМЛ диаметром >3 см, в то время как селективная эмболизация и резекция почки являются приемлемыми подходами для второй линии терапии.

Исследование EXIST-2 показало преимущество эверолимуса по сравнению с плацебо по частоте ответа АМЛ, времени до прогрессирования и скорости ответа со стороны поражений кожи у пациентов с АМЛ, связанными с ТС или сЛАМ. Промежуточный анализ результатов продленной фазы исследования продемонстрировал стабильность сохранения эффектов эверолимуса с течением времени. В настоящее время доступны данные окончательного анализа продленной фазы EXIST-2.

Методы

EXIST-2 — проспективное двойное слепое рандомизированное плацебо-контролируемое с параллельными группами многоцентровое исследование III фазы, посвященное изучению эверолимуса в дозе 10 мг/сут против плацебо.

Исследование не было остановлено 9 сентября 2011 г. после того, как запланированный промежуточный обзор показал высокую эффективность и безопасность эверолимуса, в то время как у пациентов, получавших плацебо, состояние продолжало ухудшаться. В продленной фазе пациенты, рандомизированные в группу эверолимуса, продолжали открытое лечение препаратом в той же дозе. Снижение дозы до 5 мг/сут или 5 мг через день зависело от переносимости лечения. Пациенты из группы плацебо были переведены на эверолимус в дозе 10 мг/сут. Продленная фаза продолжалась в течение 4 лет после того, как последний пациент был рандомизирован, обеспечив период последующего наблюдения от 4 до 5 лет. Каждый пациент, прекративший терапию эверолимусом, прошел обследование через 28 дней после последнего получения препарата для оценки безопасности.

Текущий анализ EXIST-2 охватывает все данные пациентов, получавших эверолимус во время основной либо продленной фазы исследования до 4 февраля 2015 г.

Первичной конечной точкой была частота ответа, определяемая как сокращение на 50% от исходного уровня в суммарном объеме целевых почечных АМЛ (>1 см в наибольшем диаметре) и отсутствие новых АМЛ, увеличения объема почек на >20% и кровотечений ≥2 степени, связанных с АМЛ. Первоначальный ответ требовал подтверждения повторным МРТ-сканированием. Все результаты МРТ-исследований анализировались централизованно независимыми

радиологами. Дополнительные конечные точки включали продолжительность ответа, время до ответа и прогрессирования АМЛ, долю пациентов с ≥30% уменьшением объема АМЛ, долю пациентов, перенесших хирургическое удаление опухоли, а также частоту ответа со стороны поражений кожи. Кроме того, оценивалась частота ответа СЭГА (сокращение на ≥50% суммарного объема целевой опухоли при отсутствии новых СЭГА без ухудшения поражения и отсутствие новой или ухудшающейся гидроцефалии). У пациентов с ЛАМ проводился мониторинг функции легких. Оценка безопасности лечения включала регистрацию всех неблагоприятных событий и серьезных побочных эффектов (ПЭ).

Результаты

В общей сложности 112 пациентов получили по крайней мере одну дозу эверолимуса и были включены в этот анализ: 79 больных изначально были рандомизированы в группу эверолимуса и 33 перешли из группы плацебо на открытую терапию эверолимусом. По состоянию на 4 февраля 2015 г. 83 пациента (74,1%) завершили терапию по протоколу исследования. Женщины составляли 65,2%, средний возраст пациентов на момент включения в исследование — 32,2 года. Более пяти очагов АМЛ в начале исследования наблюдались у 59,8% пациентов, 29,5% имели почечную АМЛ размером 8 см. Общая сумма объемов очагов АМЛ составила 92,1 (диапазон 2,8-1611,5) см³. Более 1/3 пациентов (37,5%) подверглись операции в связи с осложнениями АМЛ до начала терапии эверолимусом; медиана уровня клубочковой фильтрации исходно составила 86 (диапазон 23-178) мл/мин/1,73 м². У 50 пациентов (44,6%) имелся один очаг СЭГА.

Средняя продолжительность исследования составила 47,2 месяца, медиана длительности терапии эверолимусом — 46,9 месяца (диапазон 0,5-63,9). Средняя доза составляла 8,7 (диапазон 1,9-19,3) мг/сут при относительной интенсивности дозы (отношение вводимой дозы к запланированной) 0,86. Большинство (82,1%) пациентов получали эверолимус 2,8 года, 12,5% — 4,5 года. Десять (8,9%) пациентов прекратили исследование из-за ПЭ. Примерно 80% пациентов нуждались в одном прерывании приема и/или сокращении дозы, наиболее распространенной причиной чего были ПЭ. За 4 года исследования примерно 60% пациентов получали эверолимус в дозе 10 мг/сут, около 30% — от 5 до 10 мг/сут (в основном 5 мг/сут) и 10-15% пациентов принимали от 0 до <5 мг/сут (в основном 5 мг через день) — из 58 пациентов, которые получали эверолимус не менее 4 лет.

Почечные ангиомиолипомы

Из 112 пациентов с одной целевой АМЛ подтвержденный ответ достигнут у 65 (58%; 95% доверительный интервал, ДИ 48,3-67,3%). Среднее время до достижения ответа составило 2,89 месяца (95% ДИ 2,79-3,19). Лучший общий результат стабилизации АМЛ (между сокращением объема поражения <50% от исходного уровня и увеличением объема <25% от исходного) был зарегистрирован у 34 пациентов (30,4%; 95% ДИ 22,0-39,8%); у одного пациента заболевание прогрессировало в течение 18 нед после начала терапии эверолимусом. У 12 (10,7%) пациентов оценка ответа не проводилась, в основном из-за отсутствия исходных измерений объема почек.

По крайней мере одно сокращение от исходного уровня в сумме объемов поражений АМЛ наблюдалось у 98 (97%) из 101 оцениваемого пациента в период исследования. Снижение объема АМЛ на уровне 30% поддерживалось у 75% пациентов. Со временем доля пациентов, достигших сокращения объема на 50%, увеличилась (рис. 1). Анализ подтвердил, что более продолжительное лечение ассоциировалось со снижением общего объема очагов АМЛ, особенно в течение 3 мес после начала лечения. В течение первых 3 мес было зафиксировано снижение

суммарного объема новообразований на 46% (95% ДИ 37-54%) по сравнению с исходным. Три последующих месяца лечения привели к небольшому — <2% — сокращению (95% ДИ <1-2%) в суммарном объеме по сравнению с исходным. Прогрессирование АМЛ наблюдалось у 16 пациентов (14,3%; 95% ДИ 8,4-22,2%) (рис. 2). Причинами прогрессирования были увеличение размера АМЛ (6 пациентов) и увеличение объема почек (10 пациентов); 9 участников продолжали терапию, несмотря на прогрессирование заболевания, из-за наличия клинической пользы. Прогрессированию заболевания предшествовало снижение дозы или прерывание терапии у 13 (81,3%) из 16 пациентов. Только у 2 из 65 пациентов, получивших исходно подтвержденный ответ АМЛ, в период исследования наблюдалось прогрессирование заболевания, зафиксированное по сравнению с минимальным достигнутым объемом АМЛ. Продолжительность периода от первого ответа до прогрессирования АМЛ или последней доступной рентгенологической оценки варьировалась от 3,0 до 55,5 месяца.

Субэпендимальные гигантоклеточные астроцитомы

Среди 50 пациентов с одним исходным поражением СЭГА размером 1 см частота ответа составила 48% (24/50; 95% ДИ 33,7-62,6%) и 42% пациентов (21/50; 95% ДИ 28,2-56,8%) достигли стабилизации заболевания (у 5 оценка

Продолжение на стр. 18.

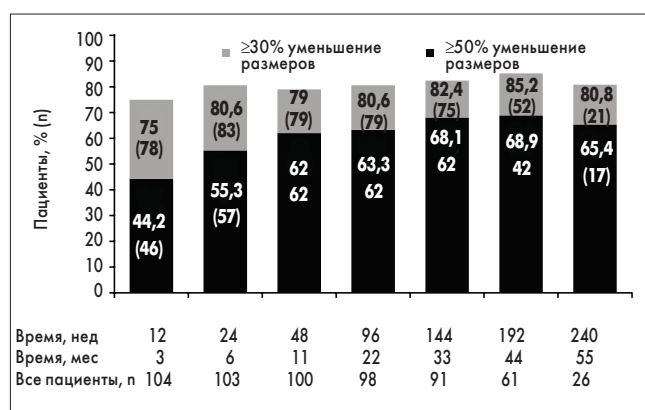


Рис. 1. Уровень ответа ангиомиолипомы почки на терапию эверолимусом с течением времени

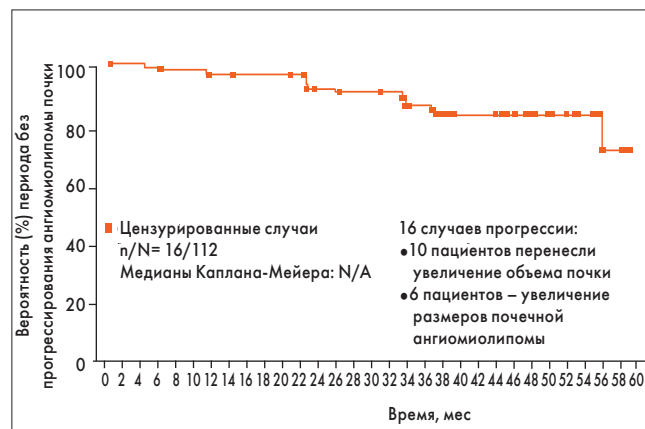


Рис. 2. Время до прогрессирования ангиомиолипомы почки

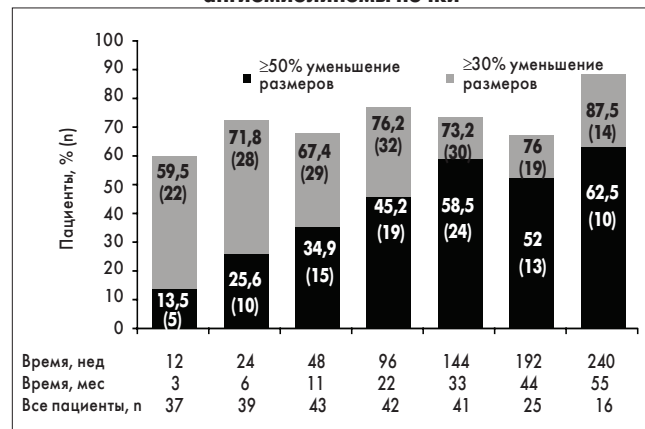


Рис. 3. Уменьшение объема СЭГА на фоне терапии эверолимусом с течением времени у пациентов с ангиомиолипомами почки

АФІНІТОР: Розриваючи замкнене коло традиційної терапії



АФІНІТОР: Препарат вибору при лікуванні HR+/HER2- поширеного раку молочної залози, що дозволяє подолати резистентність до ендокринної терапії⁽¹⁻⁴⁾



АФІНІТОР: Друга лінія таргетної терапії поширеної нирковоклітинної карциноми за неефективності або непереносимості інгібіторів ангіогенезу^(1,2)



АФІНІТОР: Перша лінія терапії поширених нейроендокринних пухлин підшлункової залози^(1,2)

АФІНІТОР. Важливо: перед призначенням лікарського засобу слід ознайомитись із Інструкцією для медичного застосування лікарського засобу. **Склад:** діюча речовина: everolimus; 1 таблетка містить 5 мг або 10 мг everolimusу. **Лікарська форма.** Таблетки. **Фармакотерапевтична група.** Антинеопластичні засоби. Інші антинеопластичні засоби. Інгібітори протеїнкінази. Код АТХ L01X E10. **Показання.** - Лікування прогресуючого гормон-рецептор-позитивного HER2 негативного раку молочної залози у комбінації з екземестаном у жінок у постменопаузному періоді, у яких відсутні швидкопрогресуючі захворювання внутрішніх органів, якщо попередня терапія нестероїдними інгібіторами ароматази призвела до рецидиву або прогресування. - Лікування пацієнтів з нирковоклітинною карциномою на пізній стадії, у яких захворювання прогресує на тлі або після VEGF-терапії (спрямованої на фактор росту ендотелію судин). - Лікування неоперабельних або метастатичних, добре чи помірно диференційованих нейроендокринних пухлин підшлункової залози у дорослих пацієнтів з прогресуючим захворюванням. - Лікування пацієнтів віком від 3 років із субependимальною гігантоклітинною астроцитомою (CEGA), пов'язаною із туберозно-склерозним комплексом (ТСК), що потребує терапевтичного втручання, за винятком хірургічного. - Лікування дорослих пацієнтів з нирковою ангіоміоліпомою, пов'язаною із туберозно-склерозним комплексом (ТСК), у яких існує ризик ускладнень (наприклад, розмір пухлини, наявність аневризми, наявність декількох пухлин або двобічні пухлини), які не потребують хірургічного втручання. Доказ ґрунтується на аналізі зміни об'єму ангіоміоліпоми. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до діючої речовини, інших похідних рапаміцину або до будь-якої допоміжної речовини. Чутливість до сиролімусу. **Побічні реакції.** Дуже часто: інфекції, інфекції верхніх дихальних шляхів, синусити, отити; анемія, тромбоцитопенія; підвищення рівня глюкози, холестеролу, тригліцеридів, зниження рівня глюкози, зниження рівня фосфатів, анорексія; порушення смакових відчуттів, головний біль, судороги; перикардальний випіт; пневмоніт, задишка, епістаксис, кашель, плевральний випіт; стоматит, діарея, запалення слизової оболонки, блювання, нудота; підвищення рівня аланінамінотрансферази та аспартатамінотрансферази; висипання, акне, вугровий дерматит, сухість шкіри, свербіж, ураження нігтів; втома, слабкість, периферичні набряки, гіпертермія, грижа післяопераційного рубця; зменшення маси тіла, зниження рівня імуноглобуліну G в крові, підвищення рівня лактатдегідрогенази, порушення рівня печінкових ферментів. Часто: лейкопенія, лімфопенія, нейтропенія, панцитопенія, коагулопатія, тромботична тромбоцитопенічна пурпура/гемолітичний уремичний синдром, гемоліз; цукровий діабет, гіпофосфатемія, гіпокаліємія, гіперліпідемія, гіпокаліємія, гіпокальціємія, дегідратація; безсоння, тривожність; сонливість, втрата смакових відчуттів; кон'юнктивіти, набряк повік, гіперемія ока; артеріальна гіпертензія, кровотечі, лімфоцеле, тромбоемболія вен, тромбоз трансплантата; тромбоемболія легеневої артерії, диспное, потькові запалення, порушення дихання, кровохаркання, інфекції нижніх дихальних шляхів; гастрит, відчуття сухості у роті, біль у животі, дисфагія, диспсія, панкреатит, зниження апетиту, метеоризм, запор, біль у ротовій порожнині та гортані; підвищення рівня білірубину; долонно-підшовний еритродизестезійний синдром, рожевий лишай, еритема, шкірна експлозія, оніхоклазія, ураження шкіри, помірна алопеція, ранева інфекція, хірургічне ускладнення рани; біль у суглобах; підвищення рівня креатиніну, ниркова недостатність (у тому числі гостра ниркова недостатність), протеїнурія, інфекції сечовивідних шляхів; вторинна аменорея / дисбаланс ЛГ/ФСГ, аменорея, підвищення рівня ЛГ, нерегулярні менструації, менструації із затримкою, менорагія, вагінальні кровотечі, кісти яєчника, еректильна дисфункція; біль у грудях, біль, дратівливість. Нечасто: істинна еритроцитарна аплазія; гіпогонадизм у чоловіків (знижений рівень тестостерону, підвищення фолікулолістимулюючого і лютеїнізуючого гормонів); агресія; застійна серцева недостатність; припливи, тромбоз глибоких вен; гострий респіраторний дистрес-синдром, легеневий альвеолярний протез; гепатит, порушення функції печінки, жовтяниця; ангіоневротичний набряк; рабдоміоліз, міалгія; некроз ниркових каналців, пієлонефрит; порушення загоєння ран, порушення ходи. Рідко: лейкоцитокластичний васкуліт. **Невідомої частоти:** гіперчутливість; вперше виявлений цукровий діабет. **Упаковка.** По 10 таблеток у блістері, по 3 блістери в картонній коробці. **Категорія відпуску.** За рецептом. Реєстраційне свідоцтво № UA/11439/01/01; UA/11439/01/02; UA/11439/01/03. Інструкція по медичному застосуванню лікарського засобу Афінітор, затверджено Наказом № 406 МОЗ України від 04.05.2016

Посилання: 1. Інструкція для медичного застосування препарату АФІНІТОР. 2. Motzer R.J., Escudier B., Oudard S. et al.; for the RECORD-1 Study Group. Phase 3 trial of everolimus for metastatic renal cell carcinoma: final results and analysis of prognostic factors. Cancer. 2010;116:4256-4265. 3. Advanced Neuroendocrine Tumors, Third Trial (RADIANT-3) Study Group. Everolimus for advanced pancreatic neuroendocrine tumors. N Engl J Med 2011; 364: 514-523. 4. ВБП – виживаність без прогресування.

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



Представництво компанії
«Новартіс Фарма Сервісез АГ» в Україні.
04073, Київ, пр-т Степана Бандери, 28-А (літера Г),
тел.: 38 (044) 389 39 30, факс: 38 (044) 389 39 33

АФІНІТОР
таблетки
еверолімусу

Долгосрочное использование эверолимуса у пациентов с комплексом туберозного склероза: обновление данных исследования EXIST-2 после 4 лет наблюдения

Продолжение. Начало на стр. 16.

не проводилась). Наблюдалось постепенное снижение средних объемов СЭГА с течением времени. Более половины пациентов перенесли сокращение объема СЭГА на 30% в различные периоды, доля пациентов со снижением объема СЭГА на 50% со временем увеличивалась (рис. 3). Среднее время до ответа СЭГА составило 8,31 месяца. Ни у одного из 24 пациентов, ответивших на лечение, СЭГА не прогрессировала во время исследования.

Изменение функции легких

У 29 пациентов с ЛАМ, которые получали эверолимус, объем форсированного выдоха за 1-ю секунду (FEV_1), форсированная жизненная емкость (FVC) и DL_{CO} со временем уменьшались незначительно. Среднее процентное изменение FEV_1 составляло -3,45% от исходного на 24-й неделе, $\pm 5,88\%$ на 96-й и $\pm 9,00\%$ на 192-й неделе. Среднее процентное изменение в FVC было 0% на 24-й неделе, $\pm 1,25\%$ на 96-й и $\pm 4,29\%$ на 192-й неделе; среднее процентное изменение в DL_{CO} составляло $\pm 2,69$, $\pm 10,19$ и $\pm 10,62\%$ соответственно. Кроме того, наблюдалось увеличение общего и остаточного объема легких.

Обсуждение

Текущий анализ результатов исследования EXIST-2 подтверждает долгосрочную эффективность и безопасность эверолимуса у пациентов с АМЛ, связанной с ТС или сЛАМ. Реакция АМЛ на лечение продолжала улучшаться с 41,8% в основной фазе исследования (медиана продолжительности лечения 8,8 месяца) до 58% в продленной фазе (медиана 46,9 месяца). Клинически значимое сокращение размеров АМЛ сохранялось по мере продолжения лечения: анализ продемонстрировал значительное сокращение объема новообразований в первые 3 мес

лечения и непрерывное, но менее выраженное снижение позже. Наблюдались низкие показатели прогрессирования в период исследования. За 4-летнюю продолжительность лечения эверолимусом осложнения, связанные с АМЛ, были редкими, ни один пациент не перенес связанное с АМЛ кровоизлияние.

Терапия эверолимусом также была связана с устойчивым сокращением объема СЭГА и уменьшением поражений кожи. В подгруппе пациентов с ТС-ассоциированным ЛАМ частота снижения функции легких была ниже ожидаемой. В плацебо-контролируемом двойном слепом исследовании у пациентов с ЛАМ показано, что ежегодное снижение FEV_1 составляет 10% у пациентов, принимающих плацебо ($n=43$), тогда как в текущем исследовании сообщалось о снижении на 5,9% после почти двух лет лечения эверолимусом. Полученные данные подтверждают стабильное клиническое воздействие эверолимуса на различные проявления ТС.

Долгосрочный профиль безопасности эверолимуса был сопоставим с ранее описанным в клинических исследованиях, где эверолимус изучался при ТС. ПЭ имели место у большинства пациентов, но, как правило, подлежали устранению путем коррекции дозы. После прекращения приема плацебо было трудно отличить истинные ПЭ эверолимуса от проявлений ТС (например, инфекции были равно распространены как в группе плацебо, так и в группе эверолимуса в двойной слепой фазе исследования). Некоторые из них, однако, были предсказуемыми или известными ПЭ ингибиторов mTOR (например, аменорея, язвы во рту). Почти 3/4 пациентов завершили это долгосрочное исследование в соответствии с протоколом. Стоматит был наиболее частым ПЭ эверолимуса. Частота возникновения ПЭ всех типов уменьшалась с течением времени. Почечная функция оставалась стабильной у большинства

пациентов, не сообщалось о случаях кровотечения, связанных с АМЛ. У одного пациента проведено urgentное хирургическое вмешательство с эмболизацией (в течение периода исследования), еще один пациент перенес нефрэктомия (после прекращения лечения).

Единственный случай эмболизации при медиане продолжительности терапии эверолимусом около 4 лет указывает на то, что лечение было успешным, и предполагает необходимость долгосрочного ингибирования mTOR для предотвращения или замедления роста опухоли, сохранения почечной функции и снижения потребности в эмболизациях. Сокращение частоты кровоизлияний может быть вызвано восстановлением более подходящей оси mTORC1 в мутантных сосудистых перичитах, тем самым позволяя предотвратить ремоделирование сосудов и образование аневризмы. Необходимы дополнительные ангиографические данные для оценки воздействия терапии эверолимусом на сосуды. Пациенты, включенные в это исследование, были подвержены высокому риску ухудшения состояния почек, поскольку у большинства из них имелись большие двусторонние АМЛ в начале исследования. Устойчивые клинические ответы на эверолимус со стороны АМЛ и других патологических проявлений ТС, таких как поражения кожи, СЭГА и ЛАМ, подтверждают потенциал эверолимуса модифицировать течение заболевания у больных с ТС. Учитывая выраженный эффект эверолимуса, показанный при первичном анализе, продолжение приема плацебо в контрольной группе было неэтичным, что оправдывает отсутствие группы плацебо в продленной фазе.

Текущий анализ показал, что терапия эверолимусом оставалась эффективной и безопасной в течение примерно 4 лет. Общая оценка риска/преимуществ лечения подтверждает использование эверолимуса в качестве жизнеспособного варианта в терапии АМЛ, связанной с комплексом ТС или ЛАМ.

Список литературы находится в редакции.
Статья печатается в сокращении.

Bissler J.J., Kingswood J.Ch., Radzikowska E. et al. Everolimus long-term use in patients with tuberous sclerosis complex: four-year update of the EXIST-2 study. PLoS ONE 12 (8): e0180939.

Перевела с англ. Катерина Котенко



ОПЕРАТИВНО ПРО ГОЛОВНЕ

НОВОСТИ ВОЗ

ВОЗ рекомендует прекратить использование антибиотиков в животноводстве

Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) рекомендует фермерам, предприятиям в отрасли животноводства и пищевой промышленности отказаться от практики регулярного использования антибиотиков (АБ) у здоровых животных для стимулирования роста и в профилактических целях.

Новые рекомендации ВОЗ направлены на сохранение эффективности АБ, имеющих важное значение в здравоохранении, путем сокращения неоправданного использования антибактериальных препаратов в животноводстве. В некоторых странах примерно 80% общего потребления АБ приходится на животноводческий сектор, где эти медикаменты используются в основном для стимулирования роста здоровых особей. Из-за чрезмерного и ненадлежащего использования АБ у ряда возбудителей тяжелых инфекций уже развилась устойчивость к имеющимся лекарственным средствам, а на стадии разработки находится лишь несколько перспективных препаратов.

По результатам систематического обзора, опубликованном в журнале The Lancet Planetary Health, мероприятия по ограничению применения АБ в продовольственном животноводстве способствовали уменьшению количества резистентных штаммов бактерий на 39%. С учетом этого с 2006 г. в Европейском Союзе запрещено использование АБ для стимулирования роста в животноводстве. Кроме того, в ответ на запросы потребителей некоторые крупные операторы рынка придерживаются политики производства «чистой» мясной продукции (вообще без АБ).

С 2005 г. ВОЗ регулярно пересматривает перечень противомикробных препаратов, критически важных для лечения человека, чтобы содействовать их рациональному применению. В документе 5-го пересмотра, опубликованном в апреле текущего года, самый высокий приоритет среди критически важных АБ присвоен хинолонам, цефалоспорином (начиная с III поколения), макролидам, кетолидам, гликопептидам и полимиксином (коли-стину). По мнению экспертов, эти АБ являются «последней надеждой» в лечении инфекций у человека, вызванных штаммами бактерий с множественной лекарственной устойчивостью.

Почти 3 млн человек имеют доступ к терапии гепатита С

В начале ноября в Бразилии состоялся Всемирный саммит по гепатиту. Организаторами форума выступили ВОЗ и Всемирный альянс по гепатиту. Целью мероприятия было призвать мировое сообщество к решительным действиям по борьбе с этим грозным заболеванием, которым на сегодня страдают более 325 млн человек в мире. При этом ежегодно гепатит обуславливает более 1,3 млн летальных исходов. В саммите приняли участие 900 делегатов более чем из 100 стран, в том числе министры здравоохранения, руководители национальных программ и представители пациентских организаций. По итогам конференции обновлены обязательства глобальных партнеров по элиминации вирусного гепатита к 2030 г., отраженные в стратегии ВОЗ и Целях в области устойчивого развития ООН.

Существенное снижение цен на препараты для лечения гепатита, в том числе за счет использования генериков, позволило расширить доступ к необходимому лечению. В течение последних 2 лет рекордное число людей – 3 млн человек – смогли получить терапию в связи с гепатитом С; в 2016 г. 2,8 млн человек начали пожизненное лечение

гепатита В и 1,76 млн пациентов с гепатитом С стали принимать необходимые препараты, тогда как в 2015 г. подобную возможность имели только 1,1 млн больных. Эти важные вехи – лишь первые шаги на пути достижения к 2030 г. цели по обеспечению нуждающихся лечением 80% нуждающихся в нем.

По состоянию на 2015 год об инфицировании были осведомлены предположительно каждый 10-й пациент с гепатитом В и каждый 5-й больной с гепатитом С. Для быстрого расширения охвата терапией необходимо повысить объем предоставления услуг по тестированию и диагностике гепатита В и С.

В 2015 г. показатели инфицирования гепатитом В среди детей в возрасте до 5 лет снизились до 1,3% по сравнению с 4,7% в доиммунизационный период, что в значительной мере объясняется возрастающей востребованностью вакцинации против гепатита В. Тем не менее услуги по уменьшению вреда для лиц, употребляющих инъекционные наркотики, и инфекционный контроль во многих службах здравоохранения остаются на низком уровне, что в глобальном масштабе ежегодно приводит к появлению 1,75 млн новых случаев инфицирования вирусом гепатита С.

Поддержка семьям в уходе за больными деменцией

Пациенты с деменцией постепенно теряют память и способность решать бытовые вопросы, а также могут проявлять агрессию, апатию, другие виды проблемного поведения. Наиболее частой причиной деменции является болезнь Альцгеймера (60-70% случаев). В остальных (20-30%) случаях имеет место сосудистая деменция. Поскольку деменция часто приводит к инвалидности и обуславливает зависимость от окружающих, с этим состоянием трудно справиться как больным, так и их родственникам и лицам, осуществляющим уход.

Эффективных способов лечения и предотвращения прогрессирования деменции на сегодня не существует, поэтому терапия сводится к купированию симптомов. По оценкам, около 47 млн человек в мире больны деменцией (из них около 58% проживают в странах с низким и средним уровнем доходов), по прогнозам экспертов, к 2050 г. их количество достигнет 131,5 млн. Несмотря на стремительный рост заболеваемости, деменция до сих пор не признана приоритетной проблемой общественного здравоохранения, то есть поддержка и помощь, столь необходимые больным и их семьям, не предоставляются.

В мае государства – члены ВОЗ приняли первый глобальный план по борьбе с деменцией на 2017-2025 гг., в котором содержится призыв развивать поддержку больных деменцией и лиц, осуществляющих уход. Ранее ВОЗ начала тестирование экспериментальной онлайн-программы iSupport для лиц, осуществляющих уход за больными деменцией, и ждет отзывов по ней. В программе представлена основная информация о болезни и реагировании на проблемное поведение, а также о том, как лица, осуществляющие уход, могут (и должны) помогать себе.

В опубликованном ВОЗ документе «Комплексный уход за пожилыми людьми: руководство по мероприятиям на уровне общин, связанным со снижением индивидуального потенциала» содержатся рекомендации по решению проблемы деменции для органов общественного здравоохранения. Только комплексная долгосрочная система ухода, адаптированная к местным условиям, культуре и ресурсам, позволит больным деменцией вести достойный образ жизни.

Официальный сайт ВОЗ: www.who.int

Подготовила Ольга Татаренко

В.А. Солодкий, А.Ю. Павлов, Р.А. Гафанов, С.В. Гармаш, И.Б. Кравцов, С.В. Фастовец

Метастатический кастрационно-резистентный рак предстательной железы: особенности тактики ведения пожилых пациентов

За последние годы в лечении рака предстательной железы (РПЖ) произошли существенные изменения, особенно это касается лекарственных возможностей в случаях метастатического кастрационно-резистентного рака предстательной железы (мКРРПЖ). В результате глобального увеличения продолжительности жизни населения и наличия эффективных препаратов [1, 2] в ближайшем будущем число пожилых больных мКРРПЖ значительно возрастет. Пожилые пациенты, как правило, определяются как люди в возрасте более 65 лет. Но хронологический возраст сам по себе недостаточно информативен для принятия клинических решений. С 1990-х годов наблюдается увеличение использования таких терминов, как «хрупкость» и «биологический возраст», что свидетельствует о том, что врачи предпочитают классифицировать пациентов на основе их клинического состояния, функционального резерва и уязвимости. Между пожилыми и молодыми больными существуют важные различия, влияющие на выбор лечения. Для пациентов пожилого возраста характерно ухудшение работы органов, что приводит к нарушению метаболизма лекарственных средств. Возрастные физиологические изменения, такие как относительное увеличение жировой ткани и снижение мышечной массы, пониженное содержание жидкости, могут значимо влиять на фармакокинетику. Значительное число пациентов пожилого возраста принимают несколько препаратов по поводу сопутствующих заболеваний, которые могут по-разному взаимодействовать с лекарственными агентами, применяемыми для лечения опухолевого заболевания [3].

Рекомендации по лечению пожилых больных РПЖ, опубликованные Международным обществом гериатрической онкологии (SIOG), подчеркивают важность тщательной оценки сопутствующих заболеваний и состояния здоровья этой группы больных [4]. Полная гериатрическая оценка больного позволяет охарактеризовать общее состояние его здоровья, принять решение о выборе наиболее эффективного метода лечения, оценить возможную продолжительность жизни, учитывая степень агрессивности опухоли.

В настоящее время отсутствуют полноценные данные клинических исследований, которые касаются пожилых людей, поскольку при наборе пациентов к критериям исключения очень часто относили некоторые сопутствующие заболевания, низкий функциональный статус, сопутствующий прием определенных препаратов и нарушения функций органов. Все перечисленные факторы являются типичными для пациентов пожилого возраста, кроме того, врачи зачастую обеспокоены возможными токсическими эффектами исследуемых препаратов. Следовательно, пациенты пожилого возраста, включавшиеся в исследования, в полной мере не представляли свою популяцию, и поэтому требуется осторожность в интерпретации результатов исследования в целях их использования в повседневной клинической практике [5].

При ретроспективном анализе возрастная стратификация больных мКРРПЖ подтвердила эффективность применения цитотоксических и новых гормональных препаратов у пожилых и у более молодых пациентов, хотя для первых были характерны более высокие показатели токсичности и частота редукции дозы исследуемого препарата [6-9]. Водораздел между молодыми и старшими пациентами был установлен на отметке 75 лет. Если же оценить средний возраст участников исследования, то ясно, что справедливой должна была стать отметка 80 лет. Кроме того, в повседневной клинической практике часто встречаются пациенты с мКРРПЖ старше 80 лет. В данном обзоре мы представляем доступные методы лечения мКРРПЖ у пожилых пациентов, обращая особое внимание на пользу и вред у 80-летних больных.

Пожилые пациенты и онкологические заболевания

Физиологически процесс старения связан с постепенным снижением функций органов и повышенной восприимчивостью к интеркуррентным болезням. В связи с этим отмечается высокий уровень заболеваний сердечно-сосудистой системы, снижение функции легких (нарушение податливости грудной клетки, слабость дыхательных мышц, плохой ответ на гипоксию и гиперкапнию), нарушение функции почек (уменьшение клубочковой фильтрации с последующей гипертонией), дисфункция печени, снижение резерва костного мозга [10-12]. Кроме того, пожилой возраст является фактором риска развития рака из-за длительного воздействия канцерогенов, большей восприимчивости

тканей к канцерогенам окружающей среды, а также других нарушений в организме пациента (хроническое воспаление, повышение резистентности к инсулину и т. д.) [13].

Более высокая частота опухолей у пожилых людей подтверждена Национальным институтом рака (США) [14]. Кроме того, предполагается, что большинство видов рака диагностируется на более поздних стадиях у пожилых пациентов [13]. Анализ сведений об эпидемиологии РПЖ подтвердил, что пожилые пациенты более вероятно на момент постановки диагноза будут иметь рак высокой степени риска и менее вероятно, что получат один из вариантов радикального лечения [15]. Также отмечено, что мужчины в возрасте 70-75 лет имеют более высокий индекс Глисона, объем опухоли и стадию заболевания после радикальной простатэктомии, чем молодые пациенты [16].

Понятие пожилого возраста, как правило, имеет хронологический смысл, хотя нет единого мнения по определению возрастного критерия. Чаше всего в клинических исследованиях пожилые пациенты определялись возрастом старше 70 лет, но это не отражало реальную долю этих людей среди населения в целом. В соответствии с рекомендациями Национальной сети онкологических центров (NCCN) пожилые пациенты делятся на 3 категории: молодые старые (65-75 лет), старые (76-85 лет) и очень старые (>85 лет) [17]. Необходимо учитывать различные аспекты в процессе принятия решений относительно пожилых пациентов. Наиболее важным фактором является продолжительность жизни пациента, особенно когда опухоль медленно прогрессирует или проводится адъювантная терапия [12].

Термин «ослабленный пациент» — динамически гетерогенный и многогранный, включающий инвалидность, совокупность гериатрических синдромов, сопутствующих заболеваний, злокачественное заболевание и возраст, которые определяют состояние больного и делают его более уязвимым для болезни [11]. Пожилому пациенту можно провести те же процедуры, что и более молодому, но ослабленный больной будет в большей степени подвержен токсичности и неопределенности с точки зрения ответа на лечение и выживаемости [12, 18]. В итоге возраст может влиять на выбор вида лечения.

Пожилые онкологические пациенты более подвержены ранним и поздним послеоперационным осложнениям, а также риску длительного пребывания в стационаре. Кроме того, местные методы лечения, такие как лучевая терапия, радиочастотная или эндоскопическая абляция опухоли, могут хорошо переноситься, а системная терапия скорее всего неблагоприятно повлияет на качество жизни и результаты лечения пожилого пациента. К примеру, гормональные методы лечения, используемые при раке молочной железы и РПЖ, как правило, хорошо переносятся больными и имеют определенное преимущество, в то время как химиотерапия ассоциируется с более высокой частотой побочных

явлений, а это может привести к серьезным нарушениям деятельности сердечно-сосудистой системы и развитию гематологической токсичности [13].

К сожалению, очень мало доказательств было доступно для выбора лечения, пока SIOG не учредил группу экспертов для разработки рекомендаций по гериатрической оценке больных раком. Изучив литературу, несмотря на недостаточное количество рандомизированных исследований, группа заявила, что гериатрическая оценка может быть ценной в онкологической практике как средство выявления нарушений (не выявленных в анамнезе и ходе рутинных физических исследований), выбора лечения и его интенсивности, лечения тяжелой токсичности, прогнозирования и показателей выживаемости. SIOG также предложила ряд инструментов (шкал и тестов), способных оценить здоровье пациентов на основе их функционального состояния, сопутствующих заболеваний, питания и полипрагмазии, когнитивных функций, психологического статуса, социально-экономических вопросов и гериатрических синдромов (табл. 1) [19].

В настоящее время комплексная гериатрическая шкала (CGA) считается основной для оценки здоровья пожилых онкологических больных в большинстве

Продолжение на стр. 26.

Таблица 1. Комплексные гериатрические шкалы и основные средства оценки здоровья пациентов	
Показатель	Оценка
Функциональный статус	Общее состояние
	Повседневная деятельность (ADL)
Коморбидность	Шкала оценки болезней
	Гериатрическая шкала (CIRS-G)
	Индекс коморбидности Charlson(CCI)
	Оценка коморбидности-27 (ACE-27)
	Многомерная функциональная оценка (OARS)
	Оценка опросников
Степень полипрагмазии	Критерии Beers
	Индекс целесообразности медикаментозного лечения (MAI)
	Критерии скрининга пожилых пациентов
	Критерии STOPP
	Скрининг оповещения врачей
	Критерии лечения START
Состояние питания	Мини-опросник нутриционного статуса (MNA)
	Индекс массы тела (BMI)
Когнитивные функции	Краткая шкала оценки психического статуса (MMSE)
	Монреальская шкала оценки когнитивных функций (MoCA)
	Тест на определение ориентации, памяти и концентрации (BOMC)
Социально-экономические вопросы	Условия жизни
	Социальный статус
Психологический статус	
Депрессия	Гериатрическая шкала депрессии (GDS)
Дистресс-синдром	Дистресс-термометр (DT)
Гериатрические синдромы	
Делирий	Диагностическая шкала делирия (CAM)
Моральная неустойчивость	Критерии Balducci
Усталость	Опросник для оценки степени усталости
Падения	Многофакторная оценка риска
Остеопороз	Оценка риска переломов костей

№ 1

вибір року
в Україні*



ТВЕРДИЙ ВИБІР УСПІШНИХ ЧОЛОВІКІВ



ВІАГРА БУЛА ПРИЗНАЧЕНА 587 МІЛЬЙОНІВ РАЗІВ,
БІЛЬШ НІЖ МІЛЬЙОНОМ ЛІКАРІВ**

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

Коротка інструкція для медичного застосування препарату ВІАГРА®. Показання. Лікування порушень ерекції, що визначаються як нездатність досягти та підтримати ерекцію статевого члена, необхідну для успішного статевого акту. Для ефективної дії препарату ВІАГРА® необхідне сексуальне збудження. Спосіб застосування та дози. Препарат застосовують перорально. Рекомендована доза препарату ВІАГРА® становить 50 мг та застосовується, при необхідності, приблизно за годину до статевого акту. Максимальна рекомендована доза становить 100 мг. Максимальна рекомендована частота застосування препарату становить 1 раз на добу. Протипоказання. Підвищена чутливість до активної речовини або будь-якої з допоміжних речовин препарату; одночасне застосування із донорами оксиду азоту (такими, як аміліїтрит) або нітратами у будь-якій формі протипоказане. Силденафіл протипоказаний чоловікам, яким не рекомендована статева активність. Втрата зору на одне око внаслідок неартеріальної передньої ішемічної невропатії зорового нерва незалежно від того, пов'язана ця патологія із попереднім застосуванням інгібіторів ФДЕ5 чи ні. Наявність таких захворювань, як порушення функції печінки тяжкого ступеня, артеріальна гіпотензія (артеріальний тиск нижче 90/50 мм рт. ст.), нещодавно перенесений інсульт або інфаркт міокарда та відомі спадкові дегенеративні захворювання сітківки, такі як пігментний ретиніт (невелика кількість таких пацієнтів має генетичні розлади фосфодіестераз сітківки), оскільки безпека силденафілу не досліджувалася у таких підгрупах пацієнтів. Побічні реакції. Найчастіше повідомлялося про такі побічні реакції, як головний біль, припливи крові, диспепсія, розлади зору, закладеність носа, запаморочення та порушення сприйняття кольору. Особливості застосування. Оскільки сексуальна активність супроводжується певним ризиком з боку серця, до початку будь-якого лікування еректильної дисфункції лікар має оцінити стан серцево-судинної системи пацієнта. Засоби для лікування еректильної дисфункції, у тому числі й силденафіл, слід призначати з обережністю пацієнтам із анатомічними деформаціями пеніса (такими як ангуляція, кавернозний фіброз або хвороба Пейроні), або пацієнтам зі станами, що сприяють розвитку пріапізму. Взаємодія з іншими лікарськими засобами. При дослідженні in

vitro силденафіл слабкий інгібітор ізоформ цитохрому P450. Дослідження in vivo: силденафіл має вплив на метаболізм оксиду азоту/циклічного гуанозинмонофосфату (цГМФ), було встановлено, що цей препарат потенціює гіпотензивну дію нітратів, тому його одночасне застосування з донорами оксиду азоту або з нітратами в будь-якій формі протипоказане. Категорія відпуску. За рецептом. Перед використанням препарату необхідно ознайомитись з інструкцією для медичного застосування та проконсультуватись з лікарем. Інформація для лікарів і фармацевтів. Призначено для розповсюдження на семінарах, симпозиумах, конференціях з медичної тематики. Реєстраційні посвідчення № UA/0313/01/02, № UA/0313/01/03 від 15.04.2013, Наказ Міністерства охорони здоров'я України № 537 від 20.08.2015

За додатковою інформацією звертайтеся до:
Представництва «Файзер Ейч. Сі. Пі. Корпорейшн» в Україні:
03680, м. Київ, вул. Амосова, 12. Бізнес-центр «Горизонт парк», тел.: (044) 391-60-50.

Література:

*-Звіт незалежного аудитора щодо дотримання Організмом вимог

"Положення про Міжнародний фестиваль - конкурс

"Вибір-року" в Україні" під час формування рейтингу в 2015 році

**-. Data on file

WUKVGR0215032



Н.А. Garcia-Perdomo, F. Echeverria-Garcia, Колумбия; A. Tobias, Испания

Эффективность ингибиторов фосфодиэстеразы-5 при лечении эректильной дисфункции у пациентов с травмой спинного мозга: систематический обзор и метаанализ

Травма спинного мозга (ТСМ) является серьезной проблемой мирового общественного здравоохранения, которая в первую очередь затрагивает пациентов трудоспособного возраста (55%) [1]. В Соединенных Штатах Америки ежегодная заболеваемость (130 случаев на 1 млн человек) и распространенность (112 случаев на 1 млн человек) ТСМ составляют 11,5 и 53,9% соответственно [2]. ТСМ – одна из ведущих причин эректильной дисфункции (ЭД) у мужчин в возрасте до 40 лет [3].

Травма спинного мозга представляет собой абсолютное ограничение для развития сексуальности, эрекции и фертильности. В настоящее время считается, что отсутствие сексуальной мотивации связано с социальной изоляцией и ограничениями в реабилитации. Эрекцию считают достаточной для полового акта 66% пациентов с ТСМ, хотя как мужчины, так и женщины с ТСМ все же отмечают снижение половой активности [1, 3]. Мужчины с полной ТСМ более чем в 80% случаев могут достичь эрекции, однако большинство из них, так же как пациенты с неполными ТСМ, нуждаются в определенной медицинской коррекции ЭД [4].

Ингибиторы фосфодиэстеразы-5 (ФДЭ-5) были широко изучены в контексте терапии ЭД. Сегодня на фармацевтическом рынке доступны 3 препарата этой группы: силденафил, тадалафил и варденафил. Они действуют путем избирательной блокировки фермента ФДЭ-5, который активизирует реакцию гидролиза циклического гуанозинмонофосфата (цГМФ), что способствует его накоплению в кавернозной ткани и расслаблению гладкомышечных клеток стенок приносящих артерий и кавернозных тел. Заполненные кровью лакун блокируют отток крови из полового члена, способствуя продлению эректильной функции (ЭФ) [2]. Ингибиторы ФДЭ-5 являются безопасными и хорошо переносимыми препаратами для лечения ЭД, вторичной по отношению к ТСМ [5], как указано в систематическом обзоре, осуществленном D. Deforge и соавт. [6]. Несмотря на то что в данном случае анализу были подвергнуты обзорные исследования, авторы заявили, что применение препаратов ингибиторов ФДЭ-5 может положительно влиять на сексуальную активность у пациентов с ТСМ.

Методы

Был проведен систематический обзор и метаанализ рандомизированных клинических испытаний с участием пациентов мужского пола старше 18 лет с ТСМ и вторичной ЭД. Авторы также исследовали эффективность ингибиторов ФДЭ-5 по сравнению с/без плацебо,

учитывая ЭД, измеряемую в соответствии с Международным индексом ЭФ (МИЭФ), в качестве первичного результата. Исключались исследования, в которых соответствующая оценка эффективности лечения ЭД не проводилась.

Была разработана стратегия поиска исследований, опубликованных в Medline через PubMed, CENTRAL и EMBASE (последний поиск – 05/2016), специфическая для каждой базы данных и включающая поисковую комбинацию с учетом заголовков и открытых доступу текстов медицинских исследований. Никаких ограничений по языку публикации не было. Рассматривались исследования, проведенные и/или опубликованные в период с 1980 по 2016 год (полное описание стратегии поиска доступно в онлайн-приложении 1. URL: <https://www.karger.com/doi/10.1159/000448290>).

Два исследователя самостоятельно слепым методом проверили заголовки и тезисы, чтобы определить потенциальную полезность статей. Строгие критерии применялись к полнотекстовым статьям во время окончательного отбора. При обнаружении расхождения результатов проводили переоценку и анализ для принятия окончательного решения. Данные собирали с использованием стандартизированного листа извлечения данных относительно схемы исследования, методов, участников и деталей полученных результатов. Все записи (для большей их полноты и точности) рецензенты проверили как минимум дважды и подтвердили.

Таким образом, включенные в обзоры данные брали из исследований, каждое из которых прошло экспертизу на достоверность с использованием критериев Кокрановского сотрудничества по таким основным параметрам: соблюдение последовательности в исследовании; сокрытие результатов на промежуточных этапах; засекреченность и соблюдение критериев слепого отбора для пациентов и персонала; засекреченность оценки результатов; неполные данные о результатах; отчетность по выборочным результатам и др. Это позволило снизить вероятность систематических ошибок. Количественные

результаты исследований объединялись с использованием статистических методов (метаанализа), что дало возможность точнее и надежнее оценить степень эффективности применения ингибиторов ФДЭ-5.

Статистический анализ

Оценка эффективности рассчитывалась следующим образом: стандартизированные средние различия (ССР) – для непрерывных исходов и отношения шансов (ОШ) – для дихотомических. Затем ССР были повторно выражены как ОШ, чтобы обеспечить дальнейшее сочетание непрерывных и дихотомических исходов [8]. Показатель ССР 0,2 считался небольшим; 0,5 – умеренным; 0,8 – большим [9]. Исследования, сравнивающие ≥ 2 шкал МИЭФ, были объединены для единой оценки эффективности. Гетерогенность исследования оценивалась с помощью Q-теста Кокрана [10] вместе с индексом I^2 [11], что допускает процент изменения вариации в комбинированной оценке, которая может быть объяснена установленной гетерогенностью (<25% – низкая; 25-50% – умеренная; 50-75% – высокая; >75% – очень высокая).

Оценки, специфичные для исследования, были объединены на основании модели случайных эффектов с помощью метода обратной дисперсии при наличии статистической неоднородности, а в противном случае использовались модели с фиксированными эффектами.

Дополнительный метаанализ проводился для разных ингибиторов ФДЭ-5 с использованием статистического программного обеспечения StataCorp, College Station, выпуск 12-й (Компания по разработке программного обеспечения в г. Колледж-Стейшене, штат Техас, США).

Указанное исследование было зарегистрировано в международном проспективном реестре систематических обзоров (PROSPERO).

Результаты

Из 57 исследований, выбранных в соответствии с разработанными стратегиями поиска, в окончательный обзор включили 6. В целом в них приняли участие 963 пациента в возрасте >18 лет с ЭД, возникшей после травматического повреждения спинного мозга (табл. 1). В 4 из 6 исследований пациенты были рандомизированы в 2 группы: больные 1-й группы в качестве монотерапии получали силденафил (Виагра), обычно в дозах от 50 до 100 мг. Участники 2-й группы (группы сравнения) получали плацебо [12-15]. В 2 исследованиях изучалась эффективность тадалафила в дозе 10-20 мг [16] и варденафила в дозе 5-20 мг [17] по сравнению с плацебо.

В основном все исследования осуществлялись с участием пациентов >18 лет, за исключением испытания M. Khorrami и соавт. [15], в котором были задействованы больные в возрасте 44-55 лет. Размер выборки варьировал от 26 [13] до 418 пациентов [16]. Эффективность лечения в каждой работе определялась с использованием различных критериев: опросники МИЭФ 3 и 4 [12]; опросники Глобальной оценки эффективности (GEA) 3 и 4 [13] (вопрос 1 GEA [14]); опросник МИЭФ-5 [15]; опросник МИЭФ (раздел «ЭД и профиль сексуальных контактов (SEP)», SEP 2 и 3 [16]); опросники МИЭФ-ЭФ и SEP 2 и 3 [17].

Побочные эффекты

В исследовании M. Khorrami и соавт. [15] у пациентов наблюдались головная боль (n=8), приливы (n=4), желудочно-кишечные расстройства (n=3) [15]. S. Ergin и соавт. [14] отметили, что между группами статистически значимых различий не зафиксировано (p=0,19). В ходе исследования, осуществленного M. Maytom и соавт. [13], какие-либо нежелательные явления возникли у 15 пациентов из группы силденафила и у 12 участников из группы сравнения (в основном головные боли) [13].

F. Giuliano и соавт. [16] были отмечены побочные эффекты в группах тадалафила и плацебо (также в основном головные боли) – 29 и 5 пациентов соответственно. В исследовании F. Giuliano и соавт. [17] разного рода неблагоприятное воздействие от лечения также испытывали участники групп монотерапии варденафилом и плацебо

Продолжение на стр. 24.

Таблица 1. Характеристики включенных в метаанализ исследований						
Исследователи	Страна	Препарат и количество участников исследования	Критерии включения	Доза	Сравнение	Оценка
M. Khorrami и соавт. [15], 2010	Иран	Силденафил (n=59) / плацебо (n=46)	Переднее и заднее повреждение мотонейронов	Силденафил 50 мг	Плацебо	МИЭФ
S. Ergin и соавт. [14], 2008	Турция	Силденафил (n=24) / плацебо (n=26)	Возраст ≥ 19 лет, диагностированная минимум за 6 мес до скрининга ТСМ	Силденафил 50 мг	Плацебо	GEA; МИЭФ; оценка EDITS
F. Giuliano и соавт. [16], 2007	Франция, Германия, Италия, Испания	Тадалафил (n=142) / плацебо (n=44)	Возраст ≥ 18 лет, наличие ЭД	10 мг тадалафила/ 20 мг тадалафила после 1-й нед	Плацебо	МИЭФ; SEP
F. Giuliano и соавт. [17], 2006	Северная Америка, Европа, Азия	Варденафил (n=200) / плацебо (n=201)	Возраст ≥ 18 лет, признаки ЭД в течение >6 мес	Варденафил 10 мг	Плацебо	МИЭФ; SEP
F. Giuliano и соавт. [12], 1999	Европа, Австралия	Силденафил (n=175) / плацебо (n=174)	Возраст ≥ 18 лет, наличие устойчивого повреждения спинного мозга в течение как минимум 6 мес до скрининга	Силденафил 50 мг	Плацебо	МИЭФ; GEA
M. Maytom и соавт. [13], 1999	Англия	Силденафил (n=13) / плацебо (n=14)	Возраст ≥ 18 лет, наличие документально подтвержденной ТСМ	Силденафил 50 мг	Плацебо	GEA

Таблица 2. Метаанализ подгруппы, стратифицированной по типу ингибитора ФДЭ-5 для оценки эффективности при ТСМ				
Препарат	Количество	ССР	95% ДИ	I^2 , %
Силденафил	4	1,05	0,36-1,73	82,50
Тадалафил	1	0,55	0,35-0,75	–
Варденафил	1	0,35	0,13-0,57	–

Примечание. I^2 = индекс гетерогенности.

Эффективность ингибиторов фосфодиэстеразы-5 при лечении эректильной дисфункции у пациентов с травмой спинного мозга: систематический обзор и метаанализ

Продолжение. Начало на стр. 23.

(прежде всего головные боли и приливы) — 61 больной и 18 участников соответственно. В испытании, проведенном Giuliano и соавт. [12], различные побочные явления выявили у 54 пациентов группы силденафила и у 10 участников группы плацебо (главным образом головные боли и приливы).

Риск системной ошибки

Согласно Кокрановской шкале отклонений исследования М. Khorrami и соавт. [15] имело непонятный риск системной ошибки, поскольку ни генерация случайной последовательности, ни сокрытие распределения участников исследования по группам явно не были обоснованы. Кроме того, метод, используемый для сокрытия данных пациента и персонала, был не полностью обоснован, как и оценка результатов, аналогичная исследованию S. Ergin и соавт. [14]. Два исследования F. Giuliano и соавт. [16, 17] имели высокий риск системной ошибки, поскольку большой процент пациентов прервали назначенное лечение. В исследованиях М. Maytom и соавт. [13], S. Ergin и соавт. [14] и М. Khorrami и соавт. [15] были нечетко рассчитаны риски выбора, производительности и выявления. С другой стороны, первое исследование F. Giuliano и соавт. [12] имело высокий риск выбора, производительности и выявления, поскольку авторы могли легко узнать коды рандомизации.

Эффективность ингибиторов ФДЭ-5

Было обнаружено, что при ТСМ улучшение ЭФ на фоне лечения ингибиторами ФДЭ-5 было статистически значимым (ССР 0,71; 95% ДИ 0,39-1,03) с высокой гетерогенностью ($I^2=74,4\%$) (рис.). Расхождения в зависимости от типа препарата представлены в таблице 2. Эффективность силденафила в сравнении с плацебо от метаанализа случайных эффектов оказалась наиболее значимой (ССР 1,05; 95% ДИ 0,36-1,73; $I^2=82,5\%$). Тадалафил в сравнении с плацебо продемонстрировал умеренный эффект (ССР 0,55; 95% ДИ 0,35-0,75), тогда как эффект варденафила был небольшим (ССР 0,35; 95% ДИ 0,13-0,57). Следует, однако, отметить, что эти последние сравнения были основаны только на одном исследовании.

Обсуждение

Как уже отмечалось, 6 научных исследований были включены в качественный и количественный анализ. В них приняли участие 96 пациентов [12-17]. Общая результативность ингибиторов ФДЭ-5 составила 95% (ССР 0,71; 95% ДИ 0,19-1,03) с высокой гетерогенностью. Ингибиторы ФДЭ-5 избирательно блокируют фермент ФДЭ-5, активизирующий реакцию гидролиза цГМФ, который продуцирует ГМФ, что способствует продлению ЭФ [2]. Изучение эффективности ингибиторов ФДЭ-5 в контексте лечения ЭД у пациентов общего профиля [18] и больных с ТСМ показало, что указанные препараты представляют собой безопасную и хорошо переносимую пациентами стратегию терапии [5].

В научной литературе имеются многочисленные публикации авторитетных ученых, подтверждающих эф-

фективность ингибиторов ФДЭ-5 в лечении ЭД у общей популяции больных с высокой гетерогенностью [18]. С другой стороны, существует лишь незначительное количество исследований, в основном описательного характера, несколько экспериментальных работ и ряд обзоров, указывающих на благоприятный результат использования препаратов данной группы в терапии ЭД у пациентов с ТСМ.

Было выявлено, что эффект силденафила по сравнению с плацебо при метаанализе случайных эффектов оказался значительным [12-15]. Эта тема широко обсуждалась среди клиницистов, однако окончательного заявления по итогам дискуссии сделано не было. В этой статье отмечается целесообразность назначения силденафила пациентам с ТСМ. Вместе с тем врачи-урологи должны учитывать существование разнообразных тестов-опросников, используемых для оценки результатов исследования (МИЭФ, GEA), а также анкеты оценки удовлетворенности пациентов методом лечения ЭД (Erectile Dysfunction Inventory of Treatment Satisfaction — EDITS). Эта тема была затронута в исследовании D. Jia и соавт. [19], в котором ингибиторы ФДЭ-5 рассматривались как препараты выбора в лечении пациентов с ТСМ и где в качестве такого препарата был использован главным образом силденафил.

Работа S. Ergin и соавт. [14] продемонстрировала очень низкую результативность силденафила, с этим связана высокая гетерогенность в оценке препарата. Если указанное исследование будет удалено, на показатели эффективности это существенно не повлияет, однако гетерогенность будет снижена, что может повлиять на оценку эффективности препарата и обобщение результатов его назначения у пациентов с ТСМ.

Как было указано выше, тадалафил по сравнению с плацебо показал умеренный эффект, в то время как эффект варденафила был небольшим. Однако это сравнение основано на результатах только одного исследования [16, 17], вследствие чего они не могут быть обобщены в отношении всех пациентов с ТСМ; это серьезное ограничение. Улучшение на фоне приема тадалафила основывалось на данных опросников МИЭФ-ЭФ и SEP 2 и 3. Кокрановским методом были обнаружены недостатки в оценке качества и высокий риск системной ошибки по большинству параметров, соответственно, высокую статистическую неоднородность.

Что касается варденафила, то была обнаружена высокая гетерогенность в результатах (МИЭФ-ЭФ, SEP 2 и 3). Отсутствовала четкая аргументация и существовала большая вероятность отклонений по многим Кокрановским параметрам организации и проведения исследований по указанному препарату.

В четырех научных работах продемонстрирована эффективность силденафила, в одной — показана результативность варденафила, в еще одной — тадалафила. Все исследования имеют схожий фармакологический механизм. Силденафил — наиболее часто используемый ингибитор ФДЭ-5, в том числе и у пациентов с ТСМ, что может в какой-то степени объяснить более высокий эффект от препарата. Кроме того, проведено недостаточно исследований по другим ингибиторам ФДЭ-5.

Следует отметить, что позитивный терапевтический

результат обнаруживается при назначении всех трех ингибиторов ФДЭ-5, поэтому они показаны для лечения пациентов с нарушениями ЭФ, в первую очередь силденафил. В то же время существует мало доказательств, подтверждающих использование ингибиторов ФДЭ-5 у пациентов с рассеянным склерозом или другими нарушениями центральной нервной системы, поскольку исследования малочисленны и не имеют достаточного уровня качества [20, 21].

Что касается нежелательных явлений, ученые обнаружили высокую гетерогенность, описывающую этот аспект в разных исследованиях; чаще всего у пациентов отмечались головная боль и приливы. Это соответствовало данным литературы, что возможно как в общей популяции больных, так и у пациентов с ТСМ [18, 19].

Наконец, необходимо отметить, что имеются и другие методы и лекарственные средства, которые могут использоваться урологами в лечении ЭД (папаверин, протез и др.), однако данные, подтверждающие эффективность их использования в когорте пациентов с ТСМ, отсутствуют [22].

Ограничения

Выявленная высокая гетерогенность может быть объяснена низким размером выборки в исследованиях и разнообразием используемых шкал оценки результатов. Последняя причина представляет проблему при интерпретации в клиническом контексте.

Рассматривая риски отклонений в аспекте всех исследований, необходимо отметить, что отдельные недостатки в качестве обнаруживались практически во всем: в принципах отбора пациентов, вопросе засекреченности не только факта проведения исследования от пациента и персонала, но и результатов (за исключением предвзятости в отчетности). Все это, несомненно, значительно сужает рамки выводов.

Все вышесказанное позволяет сделать вывод, что ингибиторы ФДЭ-5 эффективны для лечения ЭД, развившейся вследствие ТСМ, однако необходима лучшая организация проведения рандомизированных контролируемых исследований и стандартизация критериев оценки ЭФ.

Литература

1. Acevedo G.J., Varon L.F., Berbeo C.M. et al. Avances fisiopatologicos para el entendimiento de la lesion medular traumatica. Revision bibliografica. Rev Col Or Tra 2008; 22: 272-281.
2. Rizio N., Tran C., Sorenson M. Efficacy and satisfaction rates of oral PDE5is in the treatment of erectile dysfunction secondary to spinal cord injury: a review of literature. J Spinal Cord Med 2012; 35: 219-228.
3. Ludwig W., Phillips M. Organic causes of erectile dysfunction in men under 40. Urol Int 2014; 92: 1-6.
4. Schmid D.M., Hauri D., Schurch B. Nocturnal penile tumescence and rigidity (NPTR) findings in spinal cord injured men with erectile dysfunction. Int J Impot Res 2004; 16: 433-440.
5. Lombardi G., Macchiarella A., Cecconi F. et al. Ten years of phosphodiesterase type 5 inhibitors in spinal cord injured patients. J Sex Med 2009; 6: 1248-1258.
6. DeForge D., Blackmer J., Garrity C. et al. Male erectile dysfunction following spinal cord injury: a systematic review. Spinal Cord 2006; 44: 465-473.
7. O'Connor D., Green S., Higgins J.P.T. Chapter 5: defining the review question and developing criteria for including studies; in Higgins J.P.T., Green S. (eds): Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions. Version 5. The Cochrane Collaboration, 2011.
8. Schunemann H.J., Oxman A.D., Vist G.E. et al. Chapter 12: interpreting results and drawing conclusions; in Higgins J.P.T., Green S. Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions. Version 5. The Cochrane Collaboration, 2011.
9. Higgins J.P.T., Deeks J.J., Altman D.G. Chapter 16: special topics in statistics; in Higgins J.P.T., Green S. Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions. Version 5. The Cochrane Collaboration, 2011.
10. Cochran W. The combination of estimates from different experiments. Biometrics 1954; 10: 110-129.
11. Higgins J.P., Thompson S.G., Deeks J.J., Altman D.G. Measuring inconsistency in meta-analyses. BMJ 2003; 327: 557-560.
12. Giuliano F., Hultling C., Smith M.D. et al. Randomized trial of sildenafil for the treatment of erectile dysfunction in spinal cord injury. Sildenafil study group. Ann Neurol 1999; 46: 15-21.
13. Maytom M.C., Derry F.A., Dinsmore W.W. et al. A two-part pilot study of sildenafil (VIAGRA) in men with erectile dysfunction caused by spinal cord injury. Spinal Cord 1999; 37: 110-116.
14. Ergin S., Gunduz B., Ugurlu H. et al. A placebo-controlled, multicenter, randomized, double-blind, flexible-dose, two-way crossover study to evaluate the efficacy and safety of sildenafil in men with traumatic spinal cord injury and erectile dysfunction. J Spinal Cord Med 2008; 31: 522-531.
15. Khorrami M.H., Javid A., Moshtaghi D. et al. Sildenafil efficacy in erectile dysfunction secondary to spinal cord injury depends on the level of cord injuries. Int J Androl 2010; 33: 861-864.
16. Giuliano F., Sanchez-Ramos A., Lochner-Ernst D. et al. Efficacy and safety of tadalafil in men with erectile dysfunction following spinal cord injury. Arch Neurol 2007; 64: 1584-1592.
17. Giuliano F., Rubio-Aurioles E., Kennelly M. et al. Efficacy and safety of vardenafil in men with erectile dysfunction caused by spinal cord injury. Neurology 2006; 66: 210-216.
18. Chen L., Staubli S.E., Schneider M.P. et al. Phosphodiesterase 5 inhibitors for the treatment of erectile dysfunction: a trade-off network meta-analysis. Eur Urol 2015; 68: 674-680.
19. Jia D.D., Shuang W.B., Cheng T. et al. Efficacy and safety of phosphodiesterase-5 inhibitors for treatment of erectile dysfunction secondary to spinal cord injury: a systemic review and meta-analysis. Spinal Cord 2016; 54: 494-501.
20. Lombardi G., Musco S., Kessler T.M. et al. Management of sexual dysfunction due to central nervous system disorders: a systematic review. BJU Int 2015; 115 (6): 47-56.
21. Xiao Y., Wang J., Luo H. Sildenafil citrate for erectile dysfunction in patients with multiple sclerosis. Cochrane Database Syst Rev 2012; 4: CD009427.
22. Lombardi G., Musco S., Wyndaele J.J. et al. Treatments for erectile dysfunction in spinal cord patients: alternatives to phosphodiesterase type 5 inhibitors? A review study. Spinal Cord 2015; 53: 849-854.

Реферативный перевод с англ. Юлии Иванченко

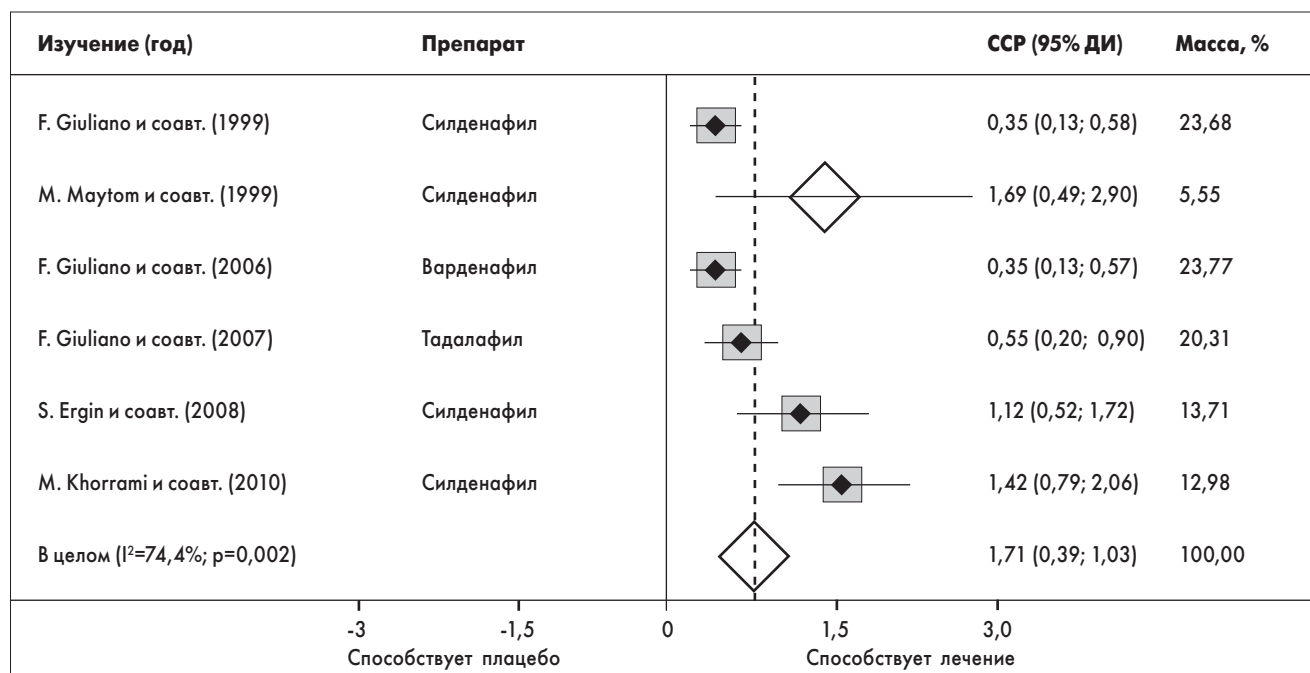


Рис. Сравнительный анализ ингибиторов ФДЭ-5 и плацебо для оценки эффективности при ТСМ

С.И. Гамидов, академик ФГБУ «Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И. Кулакова» МЗ РФ, ГБОУ ВПО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» МЗ РФ;
А.Ю. Попова, Р.И. Овчинников, ФГБУ «Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И. Кулакова» МЗ РФ, ГБОУ ВПО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» МЗ РФ;
С.Г. Гаджиев, ГБОУ ВПО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» МЗ РФ

Репродуктивные нарушения у мужчин позднего отцовского возраста

Бесплодие, по данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), занимает пятое место (после алкоголизма, депрессии, травм и нарушения зрения) среди заболеваний у населения в возрасте до 60 лет. Мужское бесплодие (МБ) – это неспособность достичь клинической беременности после 12 или более месяцев регулярных незащищенных половых актов, что часто связано с нарушением генеративной функции яичек (ВОЗ, 2009) и проявляется ухудшением показателей спермограммы (World Health Organization, 2014). Распространенность данного заболевания достаточно высока и затрагивает около 15% супружеских пар в популяции (M.C. Inhorn, P. Patrizio, 2015; A. Agarwal et al., 2015). Мужской фактор является причиной бесплодного брака практически в 50% случаев (D.S. Irvine, 1998) как в сочетанном, так и в изолированном виде. При этом во всем мире в последние десятилетия резко возросла рождаемость от мужчин пожилого возраста. Возраст мужчины может сильно влиять на репродуктивную способность (G.A. Sartorius, E. Nieschlag, 2010; R.J. Aitken, 2014). По мнению многих авторов, изучающих изменения мужского гаметогенеза в разных возрастных группах, ухудшение качества спермограммы обусловлено возрастными особенностями.

Целью данной работы стал анализ современных литературных данных о влиянии возраста мужчин на репродуктивный потенциал. Анализ литературы показывает, что возраст как важный фактор риска МБ приобрел самостоятельное клиническое значение (H.V. Toriello, J.M. Meck, 2008; Z. Wiener-Megnazi, 2012), старение представлено как многосложный и многомерный процесс, важной характеристикой которого служат показатели спермы (H. Fisch, S.R. Braun, 2013). Увеличение возраста может негативно влиять в первую очередь на структуру и функцию яичек (D.J. Handelsman, S. Staraj, 1985), изменение значений репродуктивных половых гормонов (H.A. Feldman, C. Longcope et al., 2002), качество спермы (S. Brahem et al., 2011), часто сопровождается снижением активности и нарушением морфологии сперматозоидов у пожилых мужчин (J.F. Crow, 2000; J.P. Curley et al., 2011). Увеличению возраста сопутствуют повреждение целостности ДНК спермы, укорочение теломер, повышение частоты de novo мутаций в половых клетках, изменения в структуре хромосом, эпигенетические факторы (S.I. Moskovtsev et al., 2006; B.M. Unryn et al., 2005; L. Broer et al., 2013).

Одним из важных патогенетических звеньев мужских репродуктивных заболеваний, с одной стороны, является дефицит мужских половых гормонов (I. Gorbachinsky et al., 2010). С другой стороны, у части здоровых пожилых мужчин с высокой продукцией тестостерона снижение репродуктивных показателей объясняется теми или иными заболеваниями в пожилом возрасте. Также в нескольких исследованиях показано, что избыточная масса тела может быть связана с ухудшением качества спермы (N. Sermondade et al., 2013). Значительное число исследований, посвященных возрастным изменениям у мужчин, доказывают связь МБ с соматическим здоровьем мужчин позднего возраста. Многие авторы подтвердили, что показатели спермограммы пациентов среднего возраста (52–68 лет) ухудшаются под влиянием общего состояния здоровья (M.J.C. Eijkemans et al., 2014). Помимо выраженной соматической отягощенности имеет значение низкая приверженность лечению, работа на производстве с тяжелыми условиями труда, злоупотребление алкоголем и табаком, а также более высокая смертность и инвалидизация мужского населения (E. Nieschlag, E. Michel, 2014). В связи с этим качество спермы рассматривается как фундаментальный биологический маркер мужского здоровья, особенно в условиях роста числа зачатий и рождений от отцов старшего возраста.

В последнее время активно изучается влияние возраста мужчин на генетические дефекты спермы, связанные, вероятно, с нарушением фрагментации ДНК, целостности хроматина, генными мутациями, аномальным числом хромосом. Мнения ученых относительно взаимосвязи степени фрагментации ДНК и возраста пациента неоднозначны (Saad Alshahrani, 2014). Сообщается, что в сравнении с возрастной группой моложе 30 лет у мужчин старше 45 лет фрагментация ДНК встречается в 2 раза чаще (15,2 против 32,0%). Уровни фрагментации ДНК в 30–35, 35–40 и 40–45 лет равняются 19,4, 20,1 и 26,4% соответственно (S.I. Moskovtsev, J. Willis, J.B. Mullen, 2006). В метаанализе 26 исследований с участием 10 220 пациентов авторы выявили негативную связь увеличения возраста мужчин с фрагментацией ДНК спермы (Sheri L. Johnson et al., 2015). Поврежденная ДНК спермы способна влиять на качество эмбрионов, приводить к нарушению имплантации и снижению частоты наступления беременности (L. Simon et al., 2014). Многие авторы полагают, что старение мужчины связано с ростом уровня фрагментации ДНК (M. Benchaib et al., 2003).

Возраст мужчины на момент зачатия следует рассматривать как один из основных факторов, влияющих на изменение длины теломер. Кроме того, длина теломер сокращается в связи с множеством возрастозависимых заболеваний и может рассматриваться как биомаркер старения и долголетия человека (D.T. Eisenberg et al., 2012). По мнению других авторов, частота встречаемости анеуплоидий эмбрионов не зависит от возраста мужчины (C. Paul, B. Robaire, 2013), напротив, она увеличивается с возрастом матери и только в 10% случаев обусловлена возрастом отца (Denny Sakkas et al., 2015). Ввиду этого функциональные особенности спермы могут быть прогностическим фактором живорождения у пары в программе вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) (А.М. Феськов, 2013). При этом критическим возрастом мужчины, после которого количество анеуплоидных сперматозоидов и уровень фрагментации ДНК спермы начинают расти, считается возраст 35 лет, и это имеет важное клиническое значение (Y. Barazani, 2014).

Возрастные нарушения качества спермы приобретают особое значение для пар, использующих методы экстракорпорального оплодотворения (ЭКО) и интрацитоплазматических инъекций сперматозоида (World Health Organization, 2010). При изучении старшего репродуктивного возраста мужчин, вступивших в протокол ЭКО, одни авторы полагают, что возраст оказывает существенное

влияние на исход ЭКО/ИКСИ и служит фактором неудач (R. Begueria, 2014), другие оспаривают эту точку зрения (Q.-X. Zhu et al., 2011). ВРТ становятся все более популярными, во всем мире растет число детей, рожденных от отцов старшего возраста (J.A. Martin et al., 2013). По данным центров болезни, контроля и профилактики, в США в 2012 г. было зарегистрировано 3952 841 родоразрешение, в которых младенцы родились от отцов позднего возраста: произошло увеличение рождаемости по сравнению с 2011 г. на 2% для отцов в возрасте 40–44 лет, на 4% – для отцов в возрасте 45–49 лет; процент родов от отцов старше 50 лет остался на прежнем уровне. С одной стороны, старший отцовский возраст не является специфическим фактором риска для беременности, поскольку его трудно отделить от влияния на беременность материнского возраста, но, с другой стороны, проводимые исследования свидетельствуют о том, что частота бесплодия коррелирует с возрастом как женщин, так и мужчин (S. Belloc et al., 2012).

Исследование репродуктивных возможностей мужчин выявило медленное старение и медленное воздействие репродуктивных нарушений на основные показатели мужской фертильности, что, в свою очередь, требует более детального изучения механизмов влияния возраста на вероятность зачатия, на аномалии хромосом, функциональные параметры спермы, а также на частоту половых актов у мужчин старшего возраста. Считается, что 35 лет – идеальный детородный возраст у мужчин, когда вырабатывается наибольшее количество качественных, способных к оплодотворению сперматозоидов. Возможно, тенденция снижения рождаемости и предрасположенности к генетическим рискам берет начало после 40 лет (Jaleel Riffat et al., 2013), однако пороговый эффект возрастает линейно, а не появляется в каком-то конкретном возрасте. При лечении бесплодия методами ВРТ и оценке риска заболеваний с аутосомно-доминантным типом наследования критический возраст мужчин установлен от 35 до 54 лет (K. Oleszczuk et al., 2011), то есть репродуктивный возраст мужчины не играет решающей роли, если не превышает 60 лет (Т.В. Овсянникова, 2015), в отличие от возраста женщины. Возраст мужчины становится существенным фактором, когда возраст женщины достигает 35 лет и больше. По другим данным, критический возраст для мужской фертильности колеблется в диапазоне 35–68 лет (Т.В. Овсянникова, 2015).

Оценить влияние возраста мужчин на рождаемость чрезвычайно трудно, и оценка представляется спорной. В зарубежных исследованиях увеличение

возраста мужчины-партнера рассматривается как причина потери беременности в паре, снижения частоты наступления беременности, увеличения времени, необходимого для зачатия (K. Oleszczuk et al., 2011), наследования аутосомно-доминантных заболеваний (Т.В. Овсянникова, 2015). Продemonстрировано, что коэффициент рождаемости для мужчин в возрасте до 35 лет составил 38%, для мужчин 36–40 лет – 17%, старше 40 лет – 7%, каждый дополнительный год отцовского возраста связан с 12% уменьшением шансов на успешное живорождение (Y. Menezes, 2008). Многочисленные авторы изучили влияние отцовского возраста на исход беременности у бесплодных пар, использующих донорские яйцеклетки (ооциты). При анализе 1023 пар выявили, что возраст мужчин старше 50 лет значительно влияет на исход беременности и частоту образования бластоцисты (S.S. Alfaraaj, F. Yunus 2014). В другом ретроспективном исследовании не обнаружили значительного влияния возраста мужчины на частоту наступления беременности или выкидышей (1412 циклов донорских ооцитов) (H.S. Klonoff-Cohen, L. Natarajan, 2004), что подтверждено еще рядом работ (Sharma Rakesh et al., 2015). Данные исследования показывают, что в яйцеклетке существуют механизмы, которые способны ремоделировать повреждение ДНК спермы; этот механизм восстановления поврежденной ДНК спермы был выявлен в наблюдениях за ооцитами доноров – молодых здоровых женщин (J.L. Frattarelli et al., 2008). Наблюдающийся в мире рост рождаемости от отцов старшего возраста (J. Bellver, N. Garrido et al., 2008) может быть (независимо от возраста матери) связан со здоровьем потомства. Получены доказательства, что старший возраст родителей влияет на здоровье потомства в детстве и во взрослом состоянии, становится причиной развития различных синдромов (M. Ho, C.N. Noel et al., 2015) и заболеваний сложной этиологии (рак у детей), иммунных нарушений, пороков нервной системы и психики, сниженных познавательных способностей (L. Schmidt, T. Sobotka et al., 2012).

Таким образом, в XXI веке возрастная фактор стал определяющим для МБ. Учитывая увеличение частоты МБ с возрастом, а также практическую потребность осмысления патогенетических механизмов его возникновения, причины МБ должны быть тщательно изучены для выяснения многих спорных аспектов, которыми изобилует научная литература. Вместе с тем очевидно, что с увеличением возраста у мужчины уменьшается концентрация андрогенов, ухудшается качество спермы и, соответственно, увеличивается частота осложнений беременности. В связи с этим изучение репродуктивных нарушений у мужчин разных возрастных групп является важным и необходимым для решения вопросов мужской фертильности и преодоления дискуссионных взглядов на возрастное МБ. Исследование возрастной патозооспермии и других функциональных характеристик спермы – актуальное и перспективное научное направление, особенно в эру ВРТ.

Статья печатается в сокращении.

РМЖ. – 2016. – № 8. – С. 474–475.



В.А. Солодкий, А.Ю. Павлов, Р.А. Гафанов, С.В. Гармаш, И.Б. Кравцов, С.В. Фастовец

Метастатический кастрационно-резистентный рак предстательной железы: особенности тактики ведения пожилых пациентов

Продолжение. Начало на стр. 19.

рекомендаций по злокачественным заболеваниям [17, 20]. Результаты CGA должны быть зарегистрированы в медицинской документации пациентов и доступны во время принятия решений о вариантах лечения. Рекомендовано также использовать двухэтапный подход для первоначальной оценки состояния больных с помощью различных инструментов и руководств в целях наиболее полного выявления пациентов, которые могут получить выгоду от использования шкалы CGA [17, 20].

Рекомендации по лечению пожилых больных с РПЖ

Руководящие принципы для лечения пациентов с локализованным и местнораспространенным РПЖ у мужчин старше 70 лет были разработаны SIOG в 2010 г. [21]. В 2014 г. они были обновлены новой междисциплинарной рабочей группой SIOG [4]. В соответствии с руководящими принципами SIOG принятие решений относительно больных РПЖ включает 3 этапа. На начальном этапе скрининга используется шкала G8. Затем проводится оценка сопутствующих заболеваний (по шкале CIRS-G), повседневной активности (ADL) и использования инструментальных средств (IADL), состояния питания (оценка потери веса), нейропсихологических проблем и, наконец, обратимости любых соматических нарушений.

Пожилых пациентов с РПЖ можно разделить на 3 группы: сохранные, уязвимые и ослабленные. Пациенты с индексом G8 >14 могут перенести любой вид стандартного лечения. К группе уязвимых относятся пациенты с индексом G8 ≤14. Они могут получить стандартное лечение после медикаментозной коррекции любого из следующих обратимых нарушений: заболевания II степени коморбидности; одно заболевание III степени коморбидности; ухудшение ADL на один или два пункта (кроме недержания мочи); снижение питания; обратимое гериатрическое вмешательство; депрессия, контролируемая медикаментозно. Ослабленными являются пациенты с индексом G8 ≤14, которые могут получить адаптированное лечение рака после гериатрического лечения одного или нескольких из следующих необратимых нарушений: несколько заболеваний III степени или одно сопутствующее заболевание IV степени коморбидности, более 2 ADL-аномалий, тяжелая недостаточность питания, нарушение IADL или нейропсихологические проблемы [4].

Рабочая группа SIOG также оценивала стандартные методы лечения локализованного и местнораспространенного РПЖ. Отмечено, что пациенты пожилого возраста, включенные в анализируемые исследования, продемонстрировали положительные клинические результаты, которые схожи с таковыми в подгруппах более молодых больных. Руководство SIOG рекомендует лечение, определенное на основе состояния здоровья и предпочтений пациента, а не его возраста [4].

В случаях локализованного заболевания сохранные и уязвимые пациенты с высоким риском в соответствии с классификацией D'Amico и ожидаемой продолжительностью жизни не менее 10 лет должны получать стандартное лечение (простатэктомия, дистанционная лучевая терапия или брахитерапия). Пациенты с низким и промежуточным риском РПЖ могут быть включены в программу наблюдения или выжидательной тактики. Необходима осторожность при назначении андрогендепривационной терапии (АДТ) для лечения метастатической болезни, поскольку это может привести к незначительной выгоде с точки зрения выживаемости, но при этом увеличить риск развития сердечно-сосудистых заболеваний, остеопороза, переломов костей и сахарного диабета [4, 22].

При метастатическом гормончувствительном РПЖ в первой линии терапии показана медикаментозная (агонисты или антагонисты лютеинизирующего гормона рилизинг-гормона) или хирургическая кастрация. Назначение антиандрогенных препаратов I поколения (бикалутамид, флутамид, нилутамид) в комбинации с кастрационной терапией или в монорежиме не дает преимуществ и в крупных рандомизированных исследованиях не показало увеличения общей выживаемости. Учитывая высокий риск развития остеопороза и переломов костей у пожилых мужчин, получающих АДТ, они должны принимать препараты кальция и витамина D после оценки исходной минеральной плотности костной ткани [23]. При развитии кастрационной резистентности новые гормональные препараты (абиратерона ацетат (AA), энзалутамид (ENZ)) и химиотерапия являются лечебными опциями, которые могут продлить жизнь пациентов. Новые гормональные препараты хорошо переносятся и особенно подходят для бессимптомных или малосимптомных пациентов без висцеральных метастазов, а показатели выживаемости у этих пациентов пожилого возраста аналогичны таковым у более молодых пациентов. Химиотерапия также допустима, особенно у больных с выраженными симптомами и висцеральными метастазами [24]. Данные исследований позволяют предположить, что пожилой возраст не является противопоказанием к химиотерапии. На основе результатов исследования TAX 327 [25] и ретроспективного анализа лечения пациентов в возрасте 75 лет и старше [26] может быть рекомендовано применение доцетаксела 1 раз в 21 день сохранным и уязвимым пациентам пожилого возраста, а 1 раз в 7 или 14 дней — ослабленным пациентам.

Кабазитаксел или гормональные препараты (AA и ENZ) могут быть использованы в качестве терапии второй линии. Результаты исследования TROPIC показали, что выживаемость в группе кабазитаксела не зависела от возраста, хотя первичная профилактика granulocytarным колониестимулирующим фактором (ГКСФ) была настоятельно рекомендована ввиду высокого риска фебрильной нейтропении, особенно у пожилых

пациентов [4, 27]. Оптимальная последовательность этих препаратов у больных пожилого возраста является предметом исследований. Независимо от статуса пациента паллиативное лечение используется для контроля боли и других симптомов и включает дистанционную лучевую терапию, радиофармакотерапию, костноориентированные виды терапии, хирургическое вмешательство и другие лечебные процедуры. Руководство по лечению РПЖ не рекомендует рутинный скрининг ПСА у мужчин старше 70 лет с ожидаемой продолжительностью жизни ≤10 лет. Тем не менее разумно, что окончательная рекомендация должна основываться на состоянии здоровья пациента, а не на фактическом возрасте [4].

В дополнение к руководящим принципам, разработанным SIOG, предложены другие рекомендации в целях оптимизации ведения пожилых пациентов с РПЖ. Руководящие принципы, предложенные Американской урологической ассоциацией и Европейской организацией по исследованию и лечению рака, не учитывают коморбидность при оценке лечения, в то время как рекомендации NCCN и Европейской ассоциации урологов (EAU) включают оценки риска и ожидаемой продолжительности жизни. Рекомендации EAU имеют специальный раздел, посвященный управлению РПЖ у пациентов пожилого возраста, а также признают важность CIRS-G и G8 для оценки сопутствующих заболеваний и общего статуса [16].

Результаты лечения пациентов пожилого возраста с мКРРПЖ

До 2004 г. митоксантрон был единственным одобренным препаратом для лечения мКРРПЖ. Этот препарат показал только паллиативный эффект, при этом не оказывал никакого влияния на результаты выживаемости. Впоследствии было установлено, что ряд других новых лекарственных агентов значимо увеличивали общую выживаемость у пациентов с мКРРПЖ (табл. 2), а при последовательном использовании этих препаратов общая выживаемость увеличивалась еще больше.

Доцетаксел

В 2004 г. были получены данные о значимом преимуществе доцетаксела перед митоксантроном с точки зрения контроля симптомов заболевания и общей выживаемости [25]. В рандомизированное исследование III фазы TAX 327 было включено 1006 пациентов. Проводилось сравнение 2 режимов терапии: доцетакселом и митоксантроном. Все пациенты в исследовании получали преднизон. По сравнению с митоксантроном в группе доцетаксела (1 введение в 21 день) отмечено достоверное увеличение медианы общей выживаемости (18,9 vs 16,5 мес; p=0,009), увеличение доли больных с уменьшением ≥50% уровня ПСА (45 vs 32%; p<0,001), снижение интенсивности боли (35 vs 22%; p=0,01), а также улучшение качества жизни пациентов (22 vs 13%; p=0,009). Преимущество общей выживаемости подтверждено после 4-летнего расширенного наблюдения (19,2 vs 16,3 мес; p=0,004) [28]. Самым частым нежелательным явлением III-IV степени являлась нейтропения (32%). На основании этих данных доцетаксел зарегистрирован в качестве препарата для лечения больных мКРРПЖ.

Переносимость доцетаксела остается важным вопросом в повседневной клинической практике. Врачи обеспокоены возможными нежелательными явлениями химиотерапии у пациентов пожилого возраста и часто предпочитают еженедельный режим применения доцетаксела вместо стандартной 3-недельной схемы из-за более управляемого профиля безопасности, даже несмотря на результаты исследования TAX 327, которое не продемонстрировало преимущества этого режима лечения в выживаемости перед применением митоксантрона [25]. Недавний ретроспективный анализ TAX 327 показал, что доцетаксел в режиме 1 раз в 21 день остается стандартом лечения и подходит пожилым пациентам по причине лучших результатов выживаемости и отсутствия каких-либо существенных различий в переносимости еженедельной и 3-недельной схем лечения у пожилых мужчин [6]. Однако, как отметили авторы, среди пациентов, включенных в III фазу клинических исследований, была небольшая доля пациентов в возрасте >75 лет (20%). Кроме того, ретроспективный характер анализа результатов в подгруппах показал, что необходима осторожность при переносе полученных в исследовании результатов в повседневную клиническую практику.

Недавно опубликованные данные относительно лечения пациентов с мКРРПЖ в клинической практике, а также результаты объединенного анализа 2 исследований II фазы применения доцетаксела у больных мКРРПЖ не показали каких-либо существенных

Таблица 2. Основные исследования по изучению мКРРПЖ								
Исследование	Препарат	Ссылки на литературу	Линия терапии	Контроль	Первичная конечная точка	HR	Медиана, лет	Пациенты 75 лет и старше
TAX 327	Доцетаксел	23	Первая	Митоксантрон	Общая выживаемость	0,76	68	20%
TROPIC	Кабазитаксел	31	Вторая	Митоксантрон	Общая выживаемость	0,7	67	19%
COU-AA-301	Абиратерон	36	Вторая	Преднизон	Общая выживаемость	0,8	69	28%
AFFIRM	Энзалутамид	41	Вторая	Плацебо	Общая выживаемость	0,63	69	25%
COU-AA-302	Абиратерон	38, 39	Первая	Преднизон	Общая и радиологическая выживаемость	0,81 0,45	71	34%
PREVAIL	Энзалутамид	42	Первая	Плацебо	Общая и радиологическая выживаемость	0,71 0,19	72	36%
ALSYMPCA	Радий-223	44	Первая/вторая	Плацебо	Общая выживаемость	0,7	71	28%
IMPACT	Сипулеуцел-Т	46	Первая	Плацебо	Общая выживаемость	0,78	72	NR

различий в эффективности или токсичности у пациентов в возрастных группах >70 и <70 лет [29]. Italiano и соавт. проанализировали использование в клинической практике доцетаксела у 175 пациентов с мКРРПЖ. Пациенты в возрасте >75 лет реагировали на лечение независимо от режимов введения доцетаксела [26]. У 54% пациентов использовался стандартный 3-недельный режим, а у 46% — еженедельное введение. Авторы также отметили, что пациенты в возрасте >80 лет, получавшие доцетаксел в еженедельном режиме, имели худший функциональный статус (PS ≥ 2), чем получавшие доцетаксел в стандартном режиме. Вывод из исследования: доцетаксел можно безопасно вводить пожилым пациентам с хорошим функциональным статусом, при этом возраст >75 лет сам по себе не должен быть основанием для отказа в потенциально эффективном лечении.

Результаты еще одного исследования пациентов с мКРРПЖ в возрасте ≥ 80 лет [30] были опубликованы совсем недавно. В 32,2% случаев лечение проводилось в стандартном режиме. Лечение больными хорошо переносилось, с относительно низкой частотой III-IV степени гематологической и негематологической токсичности. Отмечена разница в общей выживаемости в пользу пациентов с низкими показателями CIRS-G, ADL и IADL, хотя разница была на границе статистической значимости. Используя тот же возрастной критерий, равный 80 годам, для определения пожилых людей, Лейбович и соавт. не обнаружили никаких возрастных различий с точки зрения частоты ответа ПСА или общей выживаемости, хотя фебрильная нейтропения чаще отмечалась у пожилых, чем у молодых пациентов [31].

Аналогичным образом было проведено еще одно исследование, включавшее небольшую группу 80-летних пациентов, большинству из которых вводился доцетаксел 1 раз в 3 нед. В 45% случаях у больных отмечена гематологическая токсичность III-IV степени [32].

Кабазитаксел

В рандомизированном исследовании III фазы TROPIC сравнивалась эффективность и безопасность кабазитаксела (25 мг/м² каждые 3 нед) + преднизон (10 мг/сут) с митоксантроном (12 мг/м² каждые 3 нед) + преднизон (10 мг/сут) у 755 пациентов с мКРРПЖ после прогрессии заболевания на фоне или после доцетаксела [33]. Использование кабазитаксела было связано с увеличением медианы общей выживаемости (15,1 vs 12,7 мес; отношение рисков (ОР) 0,7; 95% доверительный интервал (ДИ): 0,59–0,83; $p < 0,0001$). Другие клинические преимущества включали увеличение выживаемости без прогрессирования, улучшение функционального статуса, радиологический и ПСА-ответы, увеличение времени до радиологического и ПСА-прогрессирования. Нежелательные явления III-IV степени, которые отмечались чаще в группе кабазитаксела, чем митоксантрона, включали нейтропению (82 vs 58%), фебрильную нейтропению (8 vs 1%) и диарею (6 vs <1%). Но в отличие от лечения доцетакселом не было никаких доказательств наступления III степени и более периферической нейтропатии. В исследовании TROPIC было включено 139 пациентов в возрасте >75 лет: 69 (18%) в группе кабазитаксела и 70 (19%) — в группе митоксантрона. У этих больных количество нежелательных явлений было выше, чем у более молодых. К примеру, частота диареи и нейтропении составляла: 55,7 и 24,2% vs 44,5 и 17,6% соответственно. При этом никаких различий по нейтропении и диарее не было найдено в подгруппах, стратифицированных по расе, исходной функции печени или почек, Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) PS или предыдущей химиотерапии. Таким образом, необходимо тщательно контролировать функцию костного мозга и рассмотреть первичную профилактику, используя Г-КСФ у больных высокого риска (возраст >65 лет, плохой PS, предыдущие эпизоды фебрильной нейтропении, предыдущее облучение, плохое состояние питания или серьезные сопутствующие заболевания).

Ряд программ раннего доступа (ЕАР) с участием 6,2–26,8% пациентов в возрасте ≥ 75 лет показали, что кабазитаксел хорошо переносился в реальной клинической практике [34–37]. В итальянской ЕАР у пожилых пациентов часто использовался Г-КСФ (66,8 vs 58,0%), но гематологическая переносимость кабазитаксела не зависела от возраста пациентов [36]. Дополнительные данные, касающиеся большой выборки населения пожилого возраста, получивших лечение кабазитакселом, представлены в отчете европейской программы раннего доступа, где была проведена возрастная стратификация 746 мужчин (421 — в возрасте <70 лет, 180 — в возрасте 70–74 лет и 145 — в возрасте ≥ 75 лет) [8]. Количество циклов кабазитаксела, снижение дозы препарата

по любой причине, задержка введения препарата, нежелательные явления, возможно, связанные с препаратом, и переносимость были сходны во всех 3 возрастных группах, но профилактическое введение Г-КСФ чаще использовалось у пациентов в возрасте >70 лет. Многофакторный анализ показал, что возраст ≥ 75 лет был предиктором нейтропении III степени и выше и осложненной нейтропении (фебрильная нейтропения или септическая нейтропения) у пациентов после проведения первого цикла кабазитаксела без профилактического введения Г-КСФ, количество нейтрофилов (<4000 мм³) перед инфузией, меньшее, чем ранее проведенные 10 циклов доцетаксела. Авторы пришли к выводу, что профилактическое применение Г-КСФ, в частности во время первого цикла лечения кабазитакселом, у мужчин в возрасте ≥ 75 лет улучшало переносимость кабазитаксела.

Абиратерон

Абиратерона ацетат (АА) доказал свою эффективность в первой и второй линии терапии, а также значимо увеличивал общую выживаемость при мКРРПЖ. У пациентов, получавших АА, отмечались следующие нежелательные явления III-IV степени: задержка жидкости и отеки (2%), гипокалиемия (2–3%), кардиологические нарушения (4–6%), нарушения функции печени (3–5%) и гипертония (1–4%). В исследовании COU-AA-301 у пациентов, которые ранее получали доцетаксел, сравнивали лечение АА + преднизон с лечением плацебо + преднизон. Окончательный анализ исследования показал, что медиана общей выживаемости была больше в группе АА (15,8 vs 11,2 мес, HR (Hazard ratio) = 0,74) [38, 39].

Mulders и соавт. проанализировали данные пациентов в возрасте >75 лет в исследовании COU-AA-301 и продемонстрировали, что прием АА улучшал клинические результаты, в том числе общую выживаемость при хорошей переносимости в обеих возрастных группах. При этом профиль безопасности препарата и улучшение выживаемости по сравнению с преднизоном у пожилых пациентов были аналогичны тем, которые регистрируются в общей популяции пациентов [7]. У больных пожилого возраста, получавших АА, наблюдалась более высокая частота сердечных осложнений (в частности, фибрилляции предсердий и тахикардии), чем у пациентов, получавших преднизон, но эти явления не приводили к значительному увеличению перерывов в приеме АА, незапланированной лекарственной коррекции или летальности. Кроме того продолжительность лечения у пожилых пациентов была аналогична таковой у молодых пациентов (36 vs 32 мес). Общие данные по эффективности были аналогичны тем, которые наблюдались в группе из 47 пациентов в возрасте >80 лет, проходивших лечение по итальянской программе после лечения доцетакселом вне рамок рандомизированных клинических исследований [40]. Этот ретроспективный анализ подтвердил, что лечение пациентов данной возрастной группы эффективно и безопасно и существенно не увеличивает риск побочных явлений, а уровень ответов и результаты выживаемости аналогичны тем, которые наблюдаются у пациентов в возрасте <80 лет.

В исследовании COU-AA-302 сравнивали лечение АА + преднизон с лечением плацебо + преднизон в качестве первой линии. Первоначально были опубликованы результаты второго промежуточного анализа, в которые включена только запланированная радиологическая беспрогрессивная выживаемость, но при этом различия между двумя группами были уже статистически значимыми [41]. Окончательные результаты показали статистически значимое увеличение медианы общей выживаемости в группе АА + преднизон (34,7 vs 30,3 мес) [42]. Эффективность и безопасность АА у хемонаивных пожилых пациентов оценены постфактум при анализе 350 пациентов в возрасте >75 лет, включенных в исследование COU-AA-302 [43], в котором процент больных с хорошим функциональным статусом ECOG PS был выше среди пожилых, чем среди молодых пациентов. Все пациенты независимо от возраста, получавшие АА, продемонстрировали значительное улучшение беспрогрессивной радиологической и общей выживаемости. В исследовании были достигнуты все вторичные конечные точки (время до прогрессирования ПСА, время до начала химиотерапии, время до использования опиатов и время до ухудшения по ECOG PS) в отличие от практики лечения только преднизоном. Последующая терапия доцетакселом назначалась чаще молодым пациентам, чем пожилым. Снижение дозы и перерывы в лечении были нечастыми у всех пациентов вне зависимости от возраста. Тем не менее наблюдалась более высокая частота внепланового перерыва в приеме АА из-за наступления

нежелательных явлений у пациентов пожилого возраста, в отличие от возраста <75 лет (15 vs 5%). Профиль безопасности был одинаковым в обеих группах, с более высокой частотой III-IV степени побочных явлений (57 vs 40%) и периферическими отеками. Эти результаты сопоставимы с данными, представленными Leibowitz-Ami и соавт., которые недавно ретроспективно сравнивали эффективность и переносимость АА у 34 пациентов в возрасте >80 лет (средний возраст — 85 лет) и 328 пациентов в возрасте <80 лет, которые получали АА вне рамок клинических исследований. Они не нашли каких-либо существенных различий в скорости ПСА-ответа, общей и беспрогрессивной выживаемости, частоты АА-ассоциированных нежелательных явлений между этими двумя группами [29]. Был отмечен недостоверный тренд к более частой токсичности, который приводил к внеплановой отмене АА у 80-летних пациентов (9 vs 7%).

Энзалутамид

Энзалутамид (ENZ), так же как и АА, был протестирован в первой и второй линиях лечения мКРРПЖ и показал значимое увеличение выживаемости [44]. У пациентов в исследованиях отмечались нежелательные явления III-IV степени: артериальная гипертензия (7%), кардиальные явления (1–3%), судороги (<1%). Тем не менее потенциальные взаимодействия с некоторыми препаратами были описаны, поскольку ENZ является мощным индуктором CYP3A4 и умеренным индуктором CYP2C9 и CYP2C19 в естественных условиях. В исследовании AFFIRM проводилось сравнение ENZ с плацебо у пациентов, которые ранее получали доцетаксел. Медиана общей выживаемости составила 18,4 мес в группе ENZ и 13,6 мес в группе плацебо. Опубликованные постфактум результаты подгруппового анализа данных исследования AFFIRM, показали сопоставимые клинические исходы и профиль токсичности у пациентов с мКРРПЖ в возрасте <75 лет и >75 лет, получавших ENZ после доцетаксела. Таким образом, продемонстрировано, что переносимость препарата и его клинически значимое преимущество у пожилых пациентов коррелировали с показателями во всей когорте пациентов, принимавших участие в исследовании [9]. В III фазе плацебо-контролируемого исследования PREVAIL в первой линии терапии мКРРПЖ использовался ENZ, по образцу дизайна исследования COU-AA-302, с теми же двумя первичными конечными точками, которые были достигнуты во время запланированного промежуточного анализа. В группе ENZ было показано улучшение медианы радиологической беспрогрессивной выживаемости по сравнению с группой плацебо (не достигнута vs 3,9 мес) и лучшая медиана общей выживаемости (32,4 vs 30,2 мес) [45].

Graff и соавт. провели плановый подгрупповой анализ исследования PREVAIL с участием 609 пациентов в возрасте ≥ 75 лет [46], которые составили 35% от общего числа участников. Средний возраст пациентов составил 80 лет (от 75 до 93 лет). 307 пациентов получали ENZ и 292 — плацебо. Как и ожидалось, пожилые пациенты имели худший функциональный статус, чем пациенты в возрасте <75 лет, и более высокий процент пациентов на исходном уровне имели сердечно-сосудистые заболевания (26,9 vs 16,5%). У них также наблюдались больший период времени от постановки диагноза до включения в исследование (88,3 vs 53,4 мес), более тяжелое бремя болезней и выше медианный уровень ПСА на исходном уровне (73,3 vs 37,3 нг/мл). Авторы сообщили об увеличении общей и радиологической беспрогрессивной выживаемости в обеих возрастных группах, которая была сопоставима с данными по средней продолжительности лечения. Пожилые больные в обеих группах имели более высокую частоту нежелательных явлений III-IV степени (потеря сознания, переломы костей, снижение аппетита и астения), чем пациенты в возрасте <75 лет. Авторы пришли к выводу, что ENZ безопасен и хорошо переносится пожилыми пациентами. Как и в исследовании COU-AA-302, более низкий процент больных получали последующую противоопухолевую цитостатическую (например, доцетаксел: 32,3 vs 51,3%, кабазитаксел: 3,3 vs 12,7%) или гормональную (например, АА: 27,6 vs 35,7%) терапию. Наиболее частой причиной смерти пожилых людей в обеих группах было прогрессирование РПЖ, а не возрастные сопутствующие заболевания.

Рагий-223

Радий-223 является α -излучателем, действует как остеотропный агент и имеет хороший гематологический профиль токсичности (III-IV степень тромбоцитопении — 6%, нейтропения — 3%). Он был испытан в ран-

Продолжение на стр. 29.

Метастатический кастрационно-резистентный рак
предстательной железы: особенности
тактики ведения пожилых пациентов

Продолжение. Начало на стр. 19.

Таблица 3. Результаты основных исследований мКРРПЖ с участием пациентов в возрасте ≥ 75 лет			
Исследование	Ссылка на источник литературы	Общая выживаемость, мес	Нежелательные явления III-IV степени, %
TAX 327	6	18,9	Диарея (3), инфекция (9), тошнота (10), нейтропения (8)
TROPIC	31	NR	Диарея (55,7), нейтропения (24,2)
COU-AA-301	7	15,6	Усталость (13), сердечные нарушения (7), гипокалиемия (6), артериальная гипертензия (АГ) (1)
AFFIRM	9	18,2	Усталость (6), отеки (1,1), диарея (1,1), сердечные нарушения (8,8), нарушения функции печени (8,2), АГ (4,4), гипокалиемия (4,4)
PREVAIL	43	32,4	Усталость (37,5), диарея (18,6), АГ (11), отеки (11,4), сердечные нарушения (13,2)

домизированном плацебо-контролируемом клиническом исследовании ALSYMPCA с участием 921 больного мКРРПЖ с симптоматическими костными метастазами. Критериями исключения из исследования было наличие висцеральных метастазов и увеличенных лимфоузлов (>3 см) [47]. В исследование включались как хемонаивные пациенты, так и те, которые ранее получали химиотерапию доцетакселом. Результаты показали значимое увеличение общей выживаемости (14,9 vs 11,3 мес соответственно; HR=0,7; 95% ДИ 0,58-0,83; p<0,001).

Все остальные вторичные конечные точки эффективности в группе радия-223 значимо превосходили таковые в группе плацебо. Также было подтверждено, что показатели выживаемости не зависели от предшествующей химиотерапии доцетакселом [48]. Средний возраст участников исследования составил 71 год, 28% пациентов были ≥75 лет. Ни анализ этого исследования, ни программы раннего доступа не применяли возрастную стратификацию клинических исходов и профиля безопасности радия-223 у пожилых людей. Тем не менее лечение радием-223 характеризовалось низким уровнем гематологической и негематологической токсичности, и можно с уверенностью утверждать, что возраст не влиял на переносимость и эффективность облучения.

Обсуждение

Пожилые онкологические больные — это особая группа больных, в которой совсем недавно проведение химиотерапии было единственным вариантом медикаментозного лечения. Страх перед возможной выраженной токсичностью из-за сопутствующих заболеваний и снижения функциональных возможностей организма, как правило, приводил к тому, что пожилые пациенты не включались в клинические исследования. Для того чтобы преодолеть это ограничение, были разработаны специальные исследования для пациентов пожилого возраста с некоторыми типами рака, такими как немелкоклеточный рак легкого [49]. В случае РПЖ проблемы, связанные с возрастом, наблюдались только до тех пор, пока АДТ была единственной терапевтической стратегией, которая продемонстрировала увеличение показателей выживаемости до развития кастрационной резистентности. Изменения произошли, когда было доказано, что доцетаксел достоверно увеличивает показатели выживаемости у больных мКРРПЖ. Хотя профили токсичности гормональных препаратов нового поколения отличаются от химиотерапевтических средств, использовать их у пожилых людей следует с осторожностью. Известно, что РПЖ чаще встречается у пожилых людей, и все клинические исследования новых лекарственных агентов включали пациентов от 67 до 72 лет (табл. 2). В таблице 3 даны характеристики пациентов в возрасте ≥75 лет, принимавших участие в исследованиях, эта возрастная группа представляет собой особую популяцию больных мКРРПЖ.

Выводы

Для определения пожилых пациентов с мКРРПЖ возрастной водораздел следует перенести на 80 лет. В повседневной клинической практике эту особую когорту мужчин следует рассматривать на основе результатов тщательной гериатрической и коморбидной оценки. Такие пациенты не должны исключаться из новых методов лечения лишь ввиду хронологического возраста. Кроме того, должны быть разработаны специальные

клинические исследования, которые позволили бы расширить доступ к современным лекарственным средствам для очень пожилых пациентов с мКРРПЖ.

Литература

1. Scosyrev E., Messing E.M., Mohile S., Golijanin D., Wu G. Prostate cancer in the elderly: frequency of advanced disease at presentation and disease-specific mortality // Cancer. 2012. Vol. 118(12). P. 3062-3070. [PubMed]
2. Ferlay J., Soerjomataram I., Dikshit R. et al. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012 // Int J Cancer. 2015. Vol. 136(5). P. E359-E386. [PubMed]
3. Handforth C., Clegg A., Young C. et al. The prevalence and outcomes of frailty in older cancer patients: a systematic review // Ann Oncol. 2015. Vol. 26(6). P. 1091-1101. [PubMed]
4. Droz J.P., Aapro M., Balducci L. et al. Management of prostate cancer in older patients: updated recommendations of a working group of the International Society of Geriatric Oncology // Lancet Oncol. 2014. Vol. 15(9). P. e404-e414. [PubMed]
5. Yee K.W., Pater J.L., Pho L., Zee B., Siu L.L. Enrollment of older patients in cancer treatment trials in Canada: why is age a barrier? // J Clin Oncol. 2003. Vol. 21(8). P. 1618-1623. [PubMed]
6. Horgan A.M., Seruga B., Pond G.R. et al. Tolerability and efficacy of docetaxel in older men with metastatic castrate-resistant prostate cancer (mCRPC) in the TAX 327 trial. J Geriatr Oncol // 2014. Vol. 5(2). P. 119-126. [PMC free article] [PubMed]
7. Mulders P.F., Molina A., Marberger M. et al. Efficacy and safety of abiraterone acetate in an elderly patient subgroup (aged 75 and older) with metastatic castration-resistant prostate cancer after docetaxel-based chemotherapy // Eur Urol. 2014. Vol. 65(5). P. 875-883. [PubMed]
8. Heidenreich A., Bracarda S., Mason M. et al. Safety of cabazitaxel in senior adults with metastatic castration-resistant prostate cancer: results of the European compassionate-use programme // Eur J Cancer. 2014. Vol. 50(6). P. 1090-1099. [PubMed]
9. Sternberg C.N., de Bono J.S., Chi K.N. et al. Improved outcomes in elderly patients with metastatic castration-resistant prostate cancer treated with the androgen receptor inhibitor enzalutamide: results from the phase III AFFIRM trial // Ann Oncol. 2014. Vol. 25(2). P. 429-434. [PubMed]
10. Balducci L. Studying cancer treatment in the elderly patient population // Cancer Control. 2014. Vol. 21(3). P. 215-220. [PubMed]
11. Colloca G., Corsonello A., Marzetti E. et al. Treating cancer in older and oldest old patients // Curr Pharm Des. 2015. Vol. 21(13). P. 1699-1705. [PubMed]
12. Korc-Grodzicki B., Holmes H.M., Shahrokni A. Geriatric assessment for oncologists // Cancer Biol Med. 2015. Vol. 12(4). P. 261-274. [PMC free article] [PubMed]
13. Hoffs S., Balducci L. Cancer and age: general considerations // Clin Geriatr Med. 2012. Vol. 28(1). P. 1-18. [PubMed]
14. National Cancer Institute Surveillance, Epidemiology, and End Results program. [Accessed August 9, 2016]. Available from: <http://seer.cancer.gov>.
15. Bechis S.K., Carroll P.R., Cooperberg M.R. Impact of age at diagnosis on prostate cancer treatment and survival // J Clin Oncol. 2011. Vol. 29(2). P. 235-241. [PMC free article] [PubMed]
16. Kalra S., Basourakos S., Abouassi A. et al. The implications of ageing and life expectancy in prostate cancer treatment // Nat Rev Urol. 2016. Vol. 13(5). P. 289-295. [PubMed]
17. National Comprehensive Cancer Network [website on the Internet] [Accessed August 9, 2016]. Available from: <https://www.nccn.org>.
18. Bajjal P., Periyakoil V. Understanding frailty in cancer patients // Cancer J. 2014. Vol. 20(5). P. 358-366. [PubMed]
19. Wildiers H., Heeren P., Puts M. et al. International Society of Geriatric Oncology consensus on geriatric assessment in older patients with cancer // J Clin Oncol. 2014. Vol. 32(24). P. 2595-2603. [PMC free article] [PubMed]
20. Italian Association of Medical Oncology [Associazione Italiana di Oncologia Medica] [Accessed August 9, 2016]. [website on the Internet]. Available from: <http://www.aiom.it/2015>.
21. Droz J.P., Balducci L., Bolla M. et al. Management of prostate cancer in older men: recommendations of a working group of the International Society of Geriatric Oncology // BJU Int. 2010. Vol. 106(4). P. 462-469. [PMC free article] [PubMed]
22. Kilari D., Dale W., Mohile S.G. How we treat early systemic prostate cancer in older men // J Geriatr Oncol. 2014. Vol. 5(4). P. 337-342. [PubMed]
23. Гафанов Р.А. Гормональная и химиотерапия у больных гормоночувствительным раком предстательной железы // Онкоурология. 2016. Т. 12(1). P. 63-68. doi:10.17650/1726-9776-2016-12-1-63-68 [Gafanov R.A. Gormonal'naja i himioterapija u bol'nyh gormonochuvstvitel'ny'm rakom predstatel'noj zhelezy // Onkourologija. 2016. T. 12(1). R. 63-68. doi:10.17650/1726-9776-2016-12-1-63-68 (in Russian)].

24. Павлов А.Ю., Гафанов Р.А., Цыбульский А.Д., Фастовец С.В., Кравцов И.Б. Современная стратегия лекарственной терапии метастатического и кастрационно-резистентного рака предстательной железы // PMJ. 2016. № 8. С. 476-479 [Pavlov A.Ju., Gafanov R.A., Cybul'skij A.D., Fastovec S.V., Kravcov I.B. Sovremennaja strategija lekarstvennoj terapii metastaticheskogo i kastracionno-rezistentnogo raka predstatel'noj zhelezy // RMZh. 2016. № 8. S. 476-479 (in Russian)].
25. Tannock I.F., de Wit R., Berry W.R. et al. Docetaxel plus prednisone or mitoxantrone plus prednisone for advanced prostate cancer // N Engl J Med. 2004. Vol. 351(15). P. 1502-1512. [PubMed]
26. Italiano A., Ortholan C., Oudard S. et al. Docetaxel-based chemotherapy in elderly patients (age 75 and older) with castration-resistant prostate cancer // Eur Urol. 2009. Vol. 55(6). P. 1368-1375. [PubMed]
27. Jha G.G., Anand V., Soubra A., Konety B.R. Challenges of managing elderly men with prostate cancer // Nat Rev Clin Oncol. 2014. Vol. 11(6). P. 354-364. [PubMed]
28. Berthold D.R., Pond G.R., Soban F., de Wit R., Eisenberger M., Tannock IF. Docetaxel plus prednisone or mitoxantrone plus prednisone for advanced prostate cancer: updated survival in the TAX 327 study // J Clin Oncol. 2008. Vol. 26(2). P. 242-245. [PubMed]
29. Beer T.M., Berry W., Wersinger E.M., Bland L.B. Weekly docetaxel in elderly patients with prostate cancer: efficacy and toxicity in patients at least 70 years of age compared with patients younger than 70 years // Clin Prostate Cancer. 2003. Vol. 2(3). P. 167-172. [PubMed]
30. Vecchia A., Caffo O., De Giorgi U. et al. Clinical outcomes in octogenarians treated with docetaxel as first-line chemotherapy for castration-resistant prostate cancer // Future Oncol. 2016. Vol. 12(4). P. 493-502. [PubMed]
31. Leibowitz-Amit R., Templeton A.J., Alibhai S.M. et al. Efficacy and toxicity of abiraterone and docetaxel in octogenarians with metastatic castration-resistant prostate cancer // J Geriatr Oncol. 2015. Vol. 6(1). P. 23-28. [PubMed]
32. Wong H.L., Lok S.W., Wong S., Parente P., Rosenthal M. Docetaxel in very elderly men with metastatic castration-resistant prostate cancer // Prostate Int. 2015. Vol. 3(2). P. 42-46. [PMC free article] [PubMed]
33. de Bono J.S., Oudard S., Ozguroglu M. et al. Prednisone plus cabazitaxel or mitoxantrone for metastatic castration-resistant prostate cancer progressing after docetaxel treatment: a randomised open-label trial // Lancet. 2010. Vol. 376(9747). P. 1147-1154. [PubMed]
34. Wissing M.D., van Oort I.M., Gerritsen W.R. et al. Cabazitaxel in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer: results of a compassionate use program in the Netherlands // Clin Genitourin Cancer. 2013. Vol. 11(3). P. 238-250. [PubMed]
35. Heidenreich A., Scholz H.J., Rogenhofer S. et al. Cabazitaxel plus prednisone for metastatic castration-resistant prostate cancer progressing after docetaxel: results from the German compassionate-use programme // Eur Urol. 2013. Vol. 63(6). P. 977-982. [PubMed]
36. Bracarda S., Gernone A., Gasparro D. et al. Real-world cabazitaxel safety: the Italian early-access program in metastatic castration-resistant prostate cancer // Future Oncol. 2014. Vol. 10(6). P. 975-983. [PubMed]
37. Castellano D., Aparicio L.M., Esteban E. et al. Cabazitaxel for metastatic castration-resistant prostate cancer: safety data from the Spanish expanded access program // Expert Opin Drug Saf. 2014. Vol. 13(9). P. 1165-1173. [PubMed]
38. de Bono J.S., Logothetis C.J., Molina A. et al. Abiraterone and increased survival in metastatic prostate cancer // N Engl J Med. 2011. Vol. 364(21). P. 1995-2005. [PMC free article] [PubMed]
39. Гафанов Р.А., Иванов С.А., Фастовец С.В., Исаев Т.К. Оценка эффективности и переносимости абиратерона ацетата (зитига) у пациентов с метастатическим гормонорезистентным раком предстательной железы, у которых отмечалась прогрессия опухолевого процесса после химиотерапии таксанами // Современная онкология. 2012. № 2. С. 25-28 [Gafanov R.A., Ivanov S.A., Fastovec S.V., Isaev T.K. Ocenka jeffektivnosti i perenosimosti abiraterona acetata (zitiga) u pacientov s metastaticheskim gormonorezistentnym rakom predstatel'noj zhelezy, u kotoryh otmechalas' progressija opuholevogo processa posle himioterapii taksanami // Sovremennaja onkologija. 2012. № 2. S. 25-28 (in Russian)].
40. Maines F., Caffo O., De Giorgi U. et al. Safety and clinical outcomes of abiraterone acetate after docetaxel in octogenarians with metastatic castration-resistant prostate cancer: results of the Italian compassionate use named patient programme // Clin Genitourin Cancer. 2016. Vol. 14(1). P. 48-55. [PubMed]
41. Ryan C.J., Smith M.R., de Bono J.S. et al. Abiraterone in metastatic prostate cancer without previous chemotherapy // N Engl J Med. 2013. Vol. 368(2). P. 138-148. [PMC free article] [PubMed]
42. Ryan C.J., Smith M.R., Fizazi K. et al. Abiraterone acetate plus prednisone versus placebo plus prednisone in chemotherapy-naïve men with metastatic castration-resistant prostate cancer (COU-AA-302): final overall survival analysis of a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 study // Lancet Oncol. 2015. Vol. 16(2). P. 152-160. [PubMed]
43. Smith M.R., Rathkopf D.E., Mulders P.F. et al. Efficacy and safety of abiraterone acetate in elderly (75 years or older) chemotherapy naïve patients with metastatic castration resistant prostate cancer // J Urol. 2015. Vol. 194(5). P. 1277-1284. [PMC free article] [PubMed]
44. Алексеев Б.Я., Матвеев В.Б., Русаков И.Г. и др. Резолюция по итогам совещания экспертов по лечению кастрационно-резистентного рака предстательной железы // Онкоурология. 2016. Т. 12. № 3. С. 109-110 [Alekshev B.Ja., Matveev V.B., Rusakov I.G. i dr. Rezoljucija po itogam soveshhanija jekspertov po lecheniju kastracionno-rezistentnogo raka predstatel'noj zhelezy // Onkourologija. 2016. T. 12. № 3. S. 109-110 (in Russian)].
45. Beer T.M., Armstrong A.J., Rathkopf D.E. et al. Enzalutamide in metastatic prostate cancer before chemotherapy // N Engl J Med. 2014. Vol. 371(5). P. 424-433. [PMC free article] [PubMed]
46. Graff J.N., Baciarello G., Armstrong A.J. et al. Efficacy and safety of enzalutamide in patients 75 years or older with chemotherapy-naïve metastatic castration-resistant prostate cancer: results from PREVAIL // Ann Oncol. 2016. Vol. 27(2). P. 286-294. [PubMed]
47. Parker C., Nilsson S., Heinrich D. et al. Alpha emitter radium-223 and survival in metastatic prostate cancer // N Engl J Med. 2013. Vol. 369(3). P. 213-223. [PubMed]
48. Hoskin P., Sartor O., O'Sullivan J.M. et al. Efficacy and safety of radium-223 dichloride in patients with castration-resistant prostate cancer and symptomatic bone metastases, with or without previous docetaxel use: a prespecified subgroup analysis from the randomised, double-blind, phase 3 ALSYMPCA trial // Lancet Oncol. 2014. Vol. 15(12). P. 1397-1406. [PubMed]
49. Gridelli C., Perrone F., Gallo C. et al. Chemotherapy for elderly patients with advanced non-small-cell lung cancer: the Multicenter Italian Lung Cancer in the Elderly Study (MILES) phase III randomized trial // J Natl Cancer Inst. 2003. Vol. 95(5). P. 362-372. [PubMed]
Solodky V.A., Pavlov A.Yu., Gafanov R.A. et al. Metastatic castration-resistant prostate cancer: features of elderly patients management tactics // RMJ. 2017. № 8. P. 495-502.



Р.п. UA/10192/01/01 аказ МОЗ № 846 від 17.11.14



Оригінальний*
тамсулозин

Омнік® 30
капсул

* під словом оригінальний мається на увазі референтний препарат для всіх інших тамсулозинів:
http://www.moz.gov.ua/ua/portal/dn_20090907_663.html

КОРОТКА ІНФОРМАЦІЯ З ІНСТРУКЦІЇ ДЛЯ МЕДИЧНОГО ЗАСТОСУВАННЯ ЛІКАРСЬКОГО ПРЕПАРАТУ ОМНІК®. Склад. *Діюча речовина:* тамсулозину гідрохлорид; 1 капсула містить 0,4 мг тамсулозину гідрохлориду. **Лікарська форма.** Капсули з модифікованим вивільненням, тверді. **Фармакотерапевтична група.** Засоби, що застосовуються при доброякісній гіперплазії передміхурової залози. Антагоністи α_1 -адренергічних рецепторів. Код АТХ G04C A02. **Показання.** Лікування функціональних розладів з боку нижніх сечових шляхів при доброякісній гіперплазії простати. **Протипоказання.** Гіперчутливість до тамсулозину гідрохлориду, включаючи медикаментозно-індукований ангіоневротичний набряк, або до будь-якої з допоміжних речовин; наявність в анамнезі ортостатичної гіпотензії; тяжка печінкова недостатність. **Спосіб застосування та дози.** Рекомендована доза для дорослих — 1 капсула щоденно, після сніданку чи після першого прийому їжі. Капсулу слід ковтати цілою, не розламувати чи пережовувати, оскільки це буде перешкоджати модифікованому вивільненню активного інгредієнта. У пацієнтів з нирковою недостатністю не потрібна корекція дози. У пацієнтів з помірною та середнього ступеня тяжкості печінковою недостатністю не потрібна корекція дози (див. також «Протипоказання»). **Діти.** Препарат не застосовують дітям. Безпека та ефективність тамсулозину у дітей молодше 18 років не оцінювалась. **Побічні реакції.** *Неврологічні розлади:* запаморочення, головний біль, неприємність. *З боку органа зору:* затуменіння зору*, порушення зору*. *З боку серця:* відчуття серцебиття. *Судинні розлади:* ортостатична гіпотензія. *Респіраторно-медіастинальні розлади:* риніт, носова кровотеча*. *Шлунково-кишкові розлади:* запор, діарея, нудота, блювання. *Розлади з боку шкіри та слизових оболонок:* висип, свербіж, кропив'янка, ангіоневротичний набряк, синдром Стівенса-Джонсона, мультиформна еритема*, екسفоліативний дерматит*. **Репродуктивні порушення:** розлади еякуляції, включаючи ретроградну еякуляцію і недостатність еякуляції. *Загальні розлади:* астения. Під час післяреєстраційного нагляду описані випадки інтраопераційної нестабільності райдужної оболонки ока (синдром звуженої зіниці) при операції з приводу катаракти та глаукоми у пацієнтів, які приймали тамсулозин (див. розділ «Особливості застосування»). **Після реєстраційний досвід:** крім вищевказаних побічних реакцій повідомлялось про випадки фібриляції передсердь, аритмії, тахікардії та диспное. Оскільки зазначені випадки повідомлялись спонтанно, частота повідомлень та роль тамсулозину у цьому випадку не можуть бути достовірно встановлені. Р.п. № UA/10192/01/01 від 17.11.14. * - відмічалися в післяреєстраційному періоді. Існують протипоказання. Перед призначенням необхідно ознайомитися з повною інструкцією для медичного застосування, що затверджена МОЗ України на <http://www.driz.kiev.ua/>. Для працівників охорони здоров'я для розповсюдження на семінарах, симпозіумах, конференціях з медичної тематики.

ТОВ Астеллас Фарма Юроп Б. В. в Україні, 04050, м. Київ, вул. Пимоненка, 13, кор. 7-В, офіс 41, тел: (044) 490-68-25, факс: (044) 490-68-26.

 **astellas**



И.И. Горпинченко



Ю.Н. Гурженко

И.И. Горпинченко, д. мед. н., профессор, Ю.Н. Гурженко, д. мед. н., профессор, ГУ «Институт урологии НАМН Украины», г. Киев

Клиническая эффективность тамсулозина при синдроме хронической тазовой боли у мужчин

Актуальность проблемы хронических воспалительных заболеваний мужских половых органов не подлежит сомнению в связи с тем, что каждый второй мужчина страдает этим заболеванием в какой-либо период своей жизни [21, 28]. Такие больные, как правило, достаточно молоды, болезнь сопровождается симптоматикой различной тяжести и в результате может осложняться психологическими проблемами.



В Украине простатит поражает около 19% мужского населения в возрасте от 20 до 60 лет [31]. Сам термин «хронический простатит» (ХП) может обозначать широкий спектр состояний предстательной железы (ПЖ) и нижних мочевых путей (инфекционный простатит, синдром хронической тазовой боли (СХТБ), простатодиния при абактериальном простатите (АП), нейрогенный мочевого пузыря, инфекционно-аллергические и обменные нарушения железы и т.д.).

ХП рассматривают как «мультифакторный каскад» патологических превращений, которые инициируются тем или иным агентом и приводят к возникновению симптомов и боли [17].

Существует несколько классификаций данного заболевания. Одной из основных, принятых в Европе, является классификация K. Nickel [18]. В 1995 году Институтом национального здоровья США (NIH) была разработана современная классификация ХП. Согласно последней категории I (острый бактериальный простатит) и II (бактериальный ХП) соответствуют традиционному выделению острого и бактериального ХП. Выделение новых категорий, например СХТБ, воспалительного и невоспалительного простатита (категория III), бессимптомного воспалительного простатита (категория IV), направлено на решение проблем и устранение упущений традиционной классификации.

Лечение больных ХП I и II категории подробно описано в большинстве руководств по воспалительным заболеваниям мужских половых органов. Значительную сложность представляет собой выбор групп лекарственных препаратов для лечения больных хроническим АП (ХАП), относящимся, согласно классификации NIH, к IIIA и IIIB категориям. Это объясняется неопределенностью понятия «хронический абактериальный простатит», неясностью этиологии и патогенеза данного заболевания. Прежде всего перечисленные группы лекарственных препаратов касаются простатита категории IIIB (ХАП/СХТБ).

Обычно даже для лечения ХАП многие авторы предлагают применять антибактериальные средства [17]. Это связано с недостаточностью изучения этиопатогенеза заболевания, влиянием инфекции на его развитие и противоречивостью принятой терминологии. К настоящему времени нет единой концепции лечения больных ХАП/СХТБ, поэтому в специализированной литературе предлагается многообразие различных лекарственных средств.

Медикаментозная терапия ХАП/СХТБ должна иметь этиопатогенетическую направленность, учитывать активность, категорию и степень распространенности процесса, быть комплексной и индивидуальной для каждого больного. В настоящее же время лечение, как правило, подбирается эмпирически, посимптомно, что, с точки зрения доказательной медицины, недопустимо. Гарантировать полное излечение ХАП невозможно, поэтому целью лечения, особенно для пациентов категории IIIB, является, как считает J.C. Nickel (1999), улучшение качества жизни.

По нашему мнению, антибактериальную терапию необходимо рекомендовать при наличии клинических, бактериологических или иммунологических признаков инфекции в ПЖ, и выбор антимикробного агента базируется на его активности против предполагаемого возбудителя, возможности достижения им очага инфекции в адекватной концентрации [2, 22]. Достаточно широко в лечении ХП используются α_1 -адреноблокаторы, поскольку их применение обеспечивает восстановление дисфункционального мочеиспускания [4]. Наиболее эффективным является этиопатогенетическое лечение α_1 -адреноблокаторами у больных СХТБ, воздействующих путем блокады постсинаптических нервных волокон.

Вопросы патогенеза ХАП

Для уточнения точек приложения α_1 -адреноблокаторов при СХТБ рассмотрим механизмы патогенеза ХАП.

1. Конгестивный механизм. Стойкие застойные явления в венах малого таза приводят к нарушению дренирования предстательных ацинусов и воспалению ПЖ. У больных регистрируются изменения микроциркуляции, гемокоагуляции и фибринолиза. Причинами конгестии являются половые нарушения и дизритмия половой жизни. К причинам простатозекулируют относят сексуальные повторные возбуждения без физиологического опорожнения ПЖ от секрета. Длительное половое воздержание, ведущее к задержке секрета в ПЖ, также способно стать причиной асептического воспаления.

2. Иммунные нарушения и аллергический статус. Возникновение ХАП может быть обусловлено иммунологическими процессами, ускоренными неизвестным антигеном или аутоиммунной реакцией [17]. Развитие воспалительного процесса в ПЖ вызывает изменения в системе микроциркуляции, в результате чего повышается сосудистая проницаемость, обуславливающая возможность выхода белков сыворотки крови в окружающие ткани и даже в секрет ПЖ. В зависимости от состояния ее гистогематологических барьеров при различных формах ХП в секрете могут появляться в большем или меньшем количестве белковые фракции сыворотки крови с различной молекулярной массой, что позволяет косвенно судить о транскапиллярном обмене и состоянии мембранных структур органа. При длительном течении заболевания может возникнуть сенсibilизация организма тканями ПЖ, влекущая за собой аллергизацию организма как местного, так и общего характера.

Второй механизм, предусматривающий возникновение воспалительных реакций замедленного типа к живым возбудителям — микроорганизмам и их токсинам, связан с непосредственным воздействием агента и продуктов распада на ткани органа. В дальнейшем воспалительный процесс в ПЖ поддерживается за счет аутоиммунных механизмов. При рецидивирующем простатите образуются комплексы антиген-антитело,

которые оседают на базальных мембранах, в результате чего патологический процесс прогрессирует.

В последнее время все больше внимания уделяется роли цитокинов в развитии и поддержании ХП. Сообщается об обнаружении в секрете простаты повышенного по сравнению с контролем уровня интерферона, интерлейкинов-2, -6, -8 и ряда других цитокинов. A. Doble и соавт. (1999) установили, что при ХАП категории IIIB наблюдается увеличение соотношения CD8 (цитотоксических) к CD4 (хелперов) типов Т-лимфоцитов, а также уровня цитокинов [9].

3. Нарушения барьерной функции предстательной железы. ПЖ выполняет барьерную функцию, а ее секрет обладает антимикробным действием, препятствующим проникновению инфекции в верхние отделы мочеполового тракта. Барьерная функция ПЖ ассоциируется с содержанием в ней цинка (Zn), который оказывает *in vitro* антибактериальный эффект на грампозитивные и грамотрицательные бактерии. Известно, что ПЖ наиболее богата Zn, потому как накапливает его в своих тканях. Антибактериальная активность ПЖ связана с наличием в ней свободного Zn. При бактериальном простатите уровень Zn снижается и не изменяется даже после перорального приема препаратов Zn. Напротив, при АП уровень Zn восстанавливается при его пероральном приеме [21].

Другими факторами, обеспечивающими барьерную функцию органа, являются факторы клеточного иммунитета (макрофаги и др.), иммуноглобулины IgA, IgG, IgM, которые вырабатываются в железе или проникают через простатический барьер в семенную жидкость, лизосим, спермин. В норме pH секрета составляет 6,6. При воспалении показатель pH увеличивается до 7-8. На фоне ХП отмечается достоверное снижение уровня лимонной кислоты.

В случае развития воспалительного процесса ПЖ утрачивает свою защитную функцию, превращается в постоянно или длительно действующий очаг инфекции.

4. Нейровегетативные расстройства моторной функции ПЖ и нижних мочевых путей. Некоторые формы ХП связаны с первоначальным нарушением функции симпатической нервной системы и гиперактивностью α_1 -адренорецепторов. Описан интрапростатический протоковый рефлюкс, вызванный турбулентным мочеиспусканием с высоким внутриуретральным давлением [8]. Рефлюкс мочи в протоки долек ПЖ способен стимулировать стерильную воспалительную реакцию.

5. Нейрогенные нарушения функции мышц тазового дна. Существует также нейромышечная теория патогенеза ХАП. Изучение симптомов и неврологическое обследование могут указывать на наличие симпатической рефлекторной дистрофии мышц промежности и тазового дна. Различные повреждения на уровне регуляторных центров спинного мозга способны приводить к изменению мышечного тонуса, чаще по гиперспастическому типу, при которых нарушения уродинамики (спазм шейки

мочевого пузыря, псевдодиссинергия) сопутствуют или являются следствием этих состояний.

6. Нарушение психосоматического статуса. Клиническую картину заболевания у пациентов с ХАП довольно часто сопровождает депрессия. Ее могут вызывать постоянный, плохо поддающийся лечению болевой синдром, половые расстройства и др.

Клинические проявления СХТБ

Клинически боль и ощущение дискомфорта в промежности считаются самыми распространенными симптомами СХТБ. Второе и третье места занимают надлобковая боль и дискомфорт и боль и дискомфорт при эякуляции соответственно. Среди симптомов, связанных с мочеиспусканием, самым распространенным симптомом является мучительная повышенная частота мочеиспускания, затем затрудненное мочеиспускание и императивный позыв к мочеиспусканию. По средней частоте проявления симптомов на первом месте — частота мочеиспускания, за ней идут боль и/или дискомфорт в промежности, боль и/или дискомфорт в надлобковой области и затрудненное мочеиспускание.

Впервые α_1 -адреноблокаторы были применены в конце XX века. В литературе можно найти сведения, что α_1 -адреноблокаторы, мышечные релаксанты и физиотерапия снижают степень проявления симптомов у больных ХАП/СХТБ [17, 18]. D.E. Osborn и соавт. (1981) одними из первых применили с положительным эффектом при простатодинии неселективный препарат феноксизамин в ходе плацебо-контролируемого исследования. Улучшение оттока мочи при блокаде α_1 -адренорецепторов шейки мочевого пузыря и ПЖ приводят к ослаблению симптомов простатодинии [4, 6]. Согласно результатам небольших исследований α_1 -адреноблокаторов клинический прогресс наблюдается в 48-80% случаев [4, 6]. Большинство авторов сообщают, что трехмесячного курса приема α_1 -адреноблокаторов недостаточно для получения стойкого и выраженного снижения симптомов патологии ПЖ [1, 7, 16, 19].

Данные специализированной литературы указывают на то, что при СХТБ применяется несколько α_1 -адреноблокаторов.

A.B. Сивков (2002) приводит данные, что монотерапия теразолином у наблюдавшихся мужчин с ХАП/СХТБ способствует симптоматическому улучшению у большинства из них (96%), в том числе к уменьшению дизурии у 82% пациентов, частоты мочеиспусканий — у 96% и боли — у 93% больных. α_1 -адреноблокаторы способствовали уменьшению частоты дизурии на 40-65% и боли в промежности на 25-35% по сравнению с исходным уровнем. Изучение выраженности симптомов с использованием линейных шкал продемонстрировало суммарное уменьшение дизурии на 35% от исходного уровня, в то время как снижение интенсивности боли составило 85%. Столь высокий уровень ответа на лечение указывает на тесную связь боли при ХП с расстройствами уродинамики, а не только с изменениями воспалительного характера. В результате монотерапии теразолином было

достигнуто более чем двухкратное уменьшение (66%) показателя качества жизни по шкале NIH-CPSI. Указанные данные позволяют иначе взглянуть на подходы к диагностике и лечению ХП категории ІІІВ [30].

В одном из проспективных рандомизированных плацебо-контролируемых исследований применялся препарат альфузозин. Исследование продолжалось 12 мес и включало 6 мес активного лечения и еще столько же времени наблюдения [15]. Через 6 мес у пациентов, принимавших альфузозин, было зарегистрировано более выраженное снижение симптомов по шкале NIH-CPSI, достигшее статистической значимости, по сравнению с группами плацебо и контроля: 9,9; 3,8 и 4,3 балла соответственно (p=0,01). Внутри этой шкалы только симптомы, характеризующие боль, уменьшились достоверно, в отличие от других, связанных с мочеиспусканием и качеством жизни. В группе альфузозина у 65% пациентов наблюдалось улучшение по шкале NIH-CPSI более чем на 33% по сравнению с 24 и 32% в группах плацебо и контроля (p=0,02). Через 6 мес после отмены препарата симптомы стали постепенно нарастать как в группе альфузозина, так и плацебо [15].

Применение селективного α₁-адреноблокатора тамсулозина при ХАП/СХТБ также демонстрирует хороший клинический эффект. В.В. Дьяков и А.В. Говоров (2002) приводят данные собственного исследования по изучению длительного применения тамсулозина у больных ХП. Так, 39 пациентов в возрасте от 31 до 62 лет и продолжительностью заболевания 1,5-10 лет принимали тамсулозин в течение 12 мес. Положительный эффект был достигнут у 71,8% пациентов. Через год терапии снижение по шкале IPSS

составило 5,3 балла (52%), а снижение показателя QoL – 3,1 пункта (79%). Количество побочных эффектов было сравнимо в группах тамсулозина и плацебо [24].

В целом складывается впечатление, что у больных СХТБ клиническая эффективность всех α₁-адреноблокаторов практически одинакова, а различаются они только профилем своей безопасности. В то же время, как свидетельствуют наши наблюдения, несмотря на то что применение α₁-адреноблокатора не позволяет полностью избежать рецидива заболевания после отмены препарата, на фоне его терапии существенно снижается выраженность симптомов и увеличивается время до возникновения рецидива [30].

В клинической практике используется несколько препаратов группы α₁-адреноблокаторов. Для лечения ХАП/СХТБ они имеют приблизительно равную ценность. Однако практическому врачу необходимо обратить внимание на то, что доксазозин требует жесткого контроля исходного артериального давления крови, даже у больных гипертонической болезнью. Этот препарат имеет так называемый «эффект первой дозы», другими словами, у нормотензивных пациентов снижает артериальное давление значительно сильнее terazолина. Теразозин также способствует снижению артериального давления, хотя и в меньшей степени, учитывая его более высокую селективность.

В таблице 1 приведены параметры фармакокинетики препаратов группы α₁-адреноблокаторов.

В таблице 2 приведена частота возникновения побочных эффектов α₁-адреноблокаторов, в частности, terazолина, тамсулозина, доксазозина [3, 11, 13, 14, 20, 26].

Таблица 1. Параметры фармакокинетики препаратов группы α ₁ -адреноблокаторов					
Препарат	Биодоступность, %	Время достижения (C _{max}), ч	Зависимость (C _{max}) от приема пищи	Коррекция дозы от возраста	Эффект «первого прохождения через печень»
Альфузозин	64	9	Да	Нет	Нет
Теразозин	90	1-2	Нет	Нет	Нет
Тамсулозин	100	6	Нет	Нет	Нет
Доксазозин	62-69	2-4	Да	Да	Да

Таблица 2. Частота возникновения побочных эффектов при использовании α ₁ -адреноблокаторов					
Препарат	Побочные эффекты				
	обморочные состояния, %	головная боль, %	ортостатическая гипотензия, %	астения, %	ретроградная эякуляция, %
Теразозин	14	10	2	3-10	0
Тамсулозин	3	2	0	1	8
Доксазозин	16-24	9-12	4-8	8-12	0

Таблица 3. Наиболее часто применяемые методы лечения СХТБ (по пятибалльной шкале)	
Метод лечения	Приоритет (0-5)
Антибактериальные средства (антибиотики)	4,4
α ₁ -адреноблокаторы	3,7
Массаж ПЖ (курс)	3,3
Противовоспалительная терапия (нестероидные противовоспалительные средства, гидроксизин)	3,3
Обезболивающая терапия (аналгетики, амитриптилин, габапентин)	3,1
Лечение методом обратной биологической связи (аноректальный biofeedback)	2,7
Фитотерапия (Serenoa repens / Saw palmetto, кверцетин)	2,5
Ингибиторы 5α-редуктазы (финастерид)	2,5
Миорелаксанты (диазепам, баклофен)	2,2
Термотерапия (трансуретральная микроволновая термотерапия, трансуретральная иглокаутеризация, лазер)	2,2
Физиотерапия (общий массаж и т.п.)	2,1
Психотерапия	2,1
Альтернативная терапия (медитация, иглоукалывание и т.п.)	2,0
Антикоагулянты (пентосана полисульфат)	1,8
Капсаицин	1,8
Аллопуринол	1,5
Оперативное лечение (трансуретральная резекция шейки мочевого пузыря, ПЖ, трансуретральная инцизия ПЖ, радикальная простатэктомия)	1,5

Таблица 4. Показатели мочеиспускания до и после лечения			
Показатели	До лечения	После лечения	Достоверность
Баллы по шкале IPSS	18,2±1,2	4,3±0,5	p<0,05
Количество мочеиспусканий за ночь	2,4±0,3	0,6±0,2	p<0,05
Качество жизни по шкале QoL	4,5±0,3	1,3±0,3	p<0,05



Рис. Динамика клинических проявлений при лечении препаратом ТАМСИН ФОРТЕ

Тамсулозин является наиболее простатоселективным α₁-адреноблокатором в медикаментозном лечении ХАП. Его эффективность при почти отсутствии побочных явлений, отсутствии необходимости в титровании дозы и отсутствии влияния на артериальное давление могут быть отнесены к терапевтической дозе 0,4 мг при относительной клинической эффективности [29]. Тамсулозин является препаратом первого выбора для купирования острой задержки мочи любой этиологии [12, 13].

Кроме α₁-адреноблокаторов, в лечении ХАП используются миорелаксанты и спазмолитики [19], нестероидные противовоспалительные средства и анальгетики [17], растительные экстракты [30], ингибиторы 5α-редуктазы, антихолинергические средства, препараты для иммунотерапии [17, 18], биорегуляторные пептиды, витамины и микроэлементы [21], препараты энзимотерапии.

Сегодня в странах с развитыми системами здравоохранения рекомендации по диагностике и лечению заболеваний составляются с учетом принципов доказательной медицины. В таблице 3 по приоритету и в соответствии с критериями доказательной медицины представлены наиболее часто применяемые методы лечения АП (согласно рекомендациям NIH).

Таким образом, для лечения ХАП/СХТБ рекомендовано большое число разных препаратов и групп препаратов, применение которых основывается на изучении их влияния на различные звенья патогенеза заболевания.

Материалы и методы

В отделении сексопатологии и андрологии ГУ «Институт урологии НАМН Украины» в динамике было обследовано и пролечено 34 пациента в возрасте от 24 до 53 лет по поводу ХАП/СХТБ (продолжительность заболевания составляла от 2 до 8 лет). Для монотерапии был использован препарат ТАМСИН ФОРТЕ (тамсулозин), который относится к высокоселективным α₁-адреноблокаторам длительного действия.

Всем больным было проведено стандартное урологическое обследование: пальцевое ректальное исследование до и после лечения, измерение гемодинамических показателей, ультрасонография (определение количества остаточной мочи в мочевом пузыре), урофлоуметрия в динамике, а также анкетирование больных по шкале IPSS и определение качества жизни по шкале QoL. Параметры, приведенные выше, контролировались на протяжении исследования два раза: до начала приема препарата и через 3 мес лечения.

После осмотра врачом больные были включены в группу, получающую 1 раз в сутки перорально 0,4 мг ТАМСИНа ФОРТЕ в виде монотерапии. Эффективность препарата оценивалась на основании первичных критериев (уменьшение баллов по шкалам IPSS и QoL) и вторичных параметров (увеличение максимальной скорости потока мочи, уменьшение количества остаточной мочи, оценка безопасности и переносимости препарата при каждом посещении). При последнем визите регистрировалась субъективная оценка пациентами и лечащими врачами эффективности и переносимости препарата.

По результатам проведенного комплексного обследования у всех 34 пациентов был диагно-

стирован ХАП, сопровождавшийся СХТБ. Наряду с жалобами на дизурию и выраженный болевой синдром (n=34; 100% больных) у 10 (29,4%) пациентов диагностировано снижение адекватных эрекций, у 7 (20,6%) – относительное ускорение эякуляции. При ректальной пальпации ПЖ болезненность отмечалась у всех 34 (100%) пациентов, у 14 (41,1%) больных пальпировались расширенные и болезненные семенные пузырьки. Исследование секрета ПЖ не выявило развития воспалительной лейкоцитарной реакции. Также при бактериологическом обследовании патологической микрофлоры выявлено не было, то есть у больных диагностирован ХАП.

Ультразвуковое исследование (УЗИ) позволило объективно определить размеры ПЖ; у 6 (17,6%) пациентов были диагностированы патологические включения – камни ПЖ, что можно рассматривать в качестве осложнения ХП и одной из причин развития дизурии и алгического синдрома.

Результаты и их обсуждение

В результате лечения состояние больных довольно быстро улучшилось. Применение монотерапии тамсулозином (ТАМСИН ФОРТЕ) обеспечило быстрый клинический эффект (рис.). Болевые ощущения были ликвидированы по окончании трехмесячного курса лечения у 33 (97,1%) из 34 обследованных, дизурические явления купированы у 32 (94,1%) из 34 больных. У 8 (80,0%) из 10 участников улучшилась эректильная функция, преждевременная эякуляция купирована у 6 из 7 пациентов (85,7%).

УЗИ проводилось с целью определения продольного и поперечного размеров ПЖ, ее консистенции, обнаружения конкрементов.

Достоверных различий продольного и поперечного размеров ПЖ до и после лечения выявлено не было. Вероятно, для получения более выраженных положительных изменений необходим продолжительный прием исследуемого препарата. В таблице 4 приведены показатели, характеризующие мочеиспускание. Данные показывают достоверное их улучшение.

Наряду с субъективной оценкой больными эффективности препарата terazолин было проведено объективное измерение ряда показателей до и после терапии.

После лечения препаратом ТАМСИН ФОРТЕ достоверно увеличилась максимальная скорость мочеиспускания.

На фоне терапии препаратом ТАМСИН ФОРТЕ у 2 (5,9%) больных были отмечены побочные эффекты в виде нарушения эякуляции. Однако ни один из них не прекратил лечение.

Препарат ТАМСИН ФОРТЕ достаточно эффективен при использовании в виде монотерапии у больных ХАП, сопровождающимся СХТБ, как по оценке врача (91,2%), так и по оценке пациентов (94,2%).

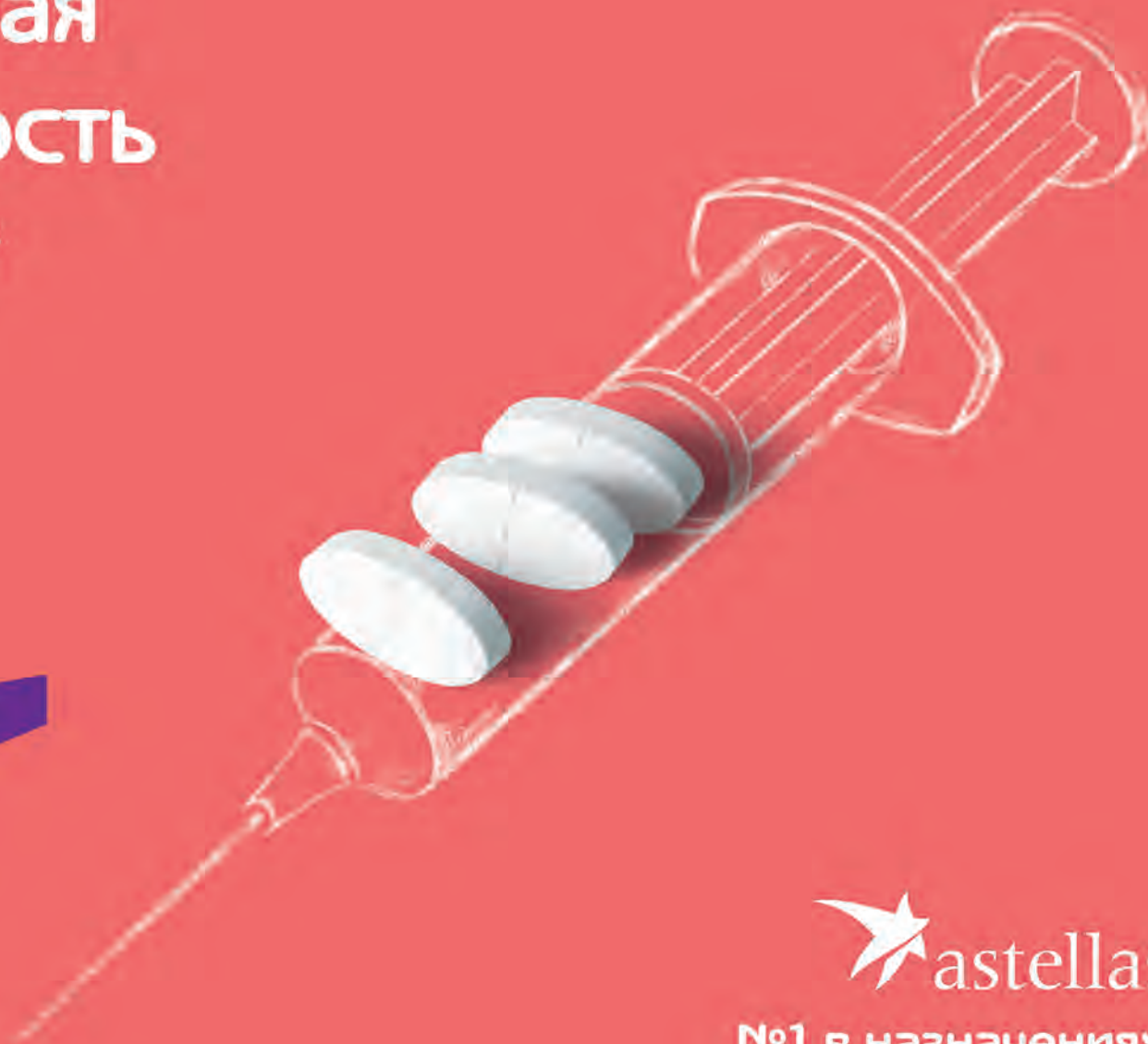
Таким образом, из материалов исследования можно сделать вывод, что препарат ТАМСИН ФОРТЕ достаточно эффективен при использовании в виде монотерапии ХАП/СХТБ как по оценке врача (91,2%), так и по оценке пациентов (94,2%). Препарат хорошо переносится больными, а побочные эффекты отмечались всего лишь у 5,9% пациентов. Препарат ТАМСИН ФОРТЕ может быть рекомендован для лечения больных ХАП/СХТБ.

Продолжение следует.



Инъекционная эффективность в таблетках¹

при ИППП²



№1 в назначениях
антибиотиков³

Юнидокс Солютаб®

Доксициклин

Юнидокс Солютаб® — доксициклин с наилучшей
переносимостью за счет нейтральной соли
моногидрата⁴

1. С.В. Яковлев, Е.В. Довгань. Аспекты эффективности антибиотиков. Справочник поликлинического врача. №6, 2014г., стр. 4-6

2. Инструкция по медицинскому применению препарата Юнидокс Солютаб.

3. По данным Аудита врачебных назначений RxTest за период с января 2012г по декабрь 2014 г. в назначениях пероральных форм антибактериальных средств системного применения J01 лидирует компания Астеллас, как в абсолютном числе назначений так и в долевым. ООО «Центр медико-фармацевтической информации и мониторинга».

4. Белоусов Ю. Б. и соавт. Доксициклинассоциированный лекарственный эзофагит: современные фармакологические возможности решения клинической проблемы. Consilium medicum 2012; т. 14, №4; с. 40-46.



Інструкція (інформація для фахівців) для медичного застосування препарату Юнідокс Солютаб®

Склад: 1 таблетка містить доксициклін в формі доксицикліну моногідрату 100 мг. **Лікарська форма.** Таблетки, що диспергуються. **Показання.** Препарат застосовується для лікування різноманітних інфекцій, спричинених чутливими штамми грампозитивних та грамотришавних мікроорганізмів, а саме: інфекції дихальних шляхів: пневмонія та інші захворювання легень дихальних шляхів, спричинені *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Mycobacterium pneumoniae* тощо. Пневмонія, спричинена *Mycoplasma pneumoniae*. Лікування хронічних бронхітів, синуситів. Інфекції сечовидільного тракту: інфекції, спричинені чутливими штамми виду *Mycobacterium*, *Enterobacter*, а також бактеріями *Escherichia coli*, *Streptococcus faecalis* тощо. Хвороби, що передаються статевим шляхом: інфекції, спричинені *Chlamydia trachomatis*, включаючи неускладнені уретральні та ендокервікальні інфекції, та інфекції прямої кишки. Печінокової уретрити, спричинені *Ureaplasma urealyticum* (*T-mycoplasma*). М'який шанкр, пахова гранульома, венерична гранульома. Юнідокс Солютаб® є альтернативним препаратом для лікування гонореї та сифілісу. Інфекції шкіри: ангіне при необхідності застосування антибіотикотерапії. Осіння Юнідокс Солютаб® відноситься до групи тетрациклінових антибіотиків, його можна застосовувати при інфекціях, спричинених мікроорганізмами, чутливими до тетрациклінів, а саме: остаточковими інфекціями: інфекції, спричинені чутливими бактеріями *gonococcus*, *staphylococcus*, та *Haemophilus influenzae*. Трахома, хоча і є ефективним агентом, але, як показує імунофлуоресценція, не завжди елімінується. Різетивні інфекції: висипний тиф. Протипоказання. Підвищена чутливість до доксицикліну та тетрациклінів або до будь-якої допоміжної речовини препарату. Будь-які стани, що включають тяжкий ступінь ниркової або печінокової недостатності. Ватність або період годування груддю. Дітям вік до 12 років. **Спосіб застосування та дози.** Залежно від тривалості лікування становить 5-10 днів. Інфекції, спричинені 8-членними стрептококами, слід лікувати впродовж щонайменше 10 днів. **Дітям віком старше 12 років з масою тіла до 50 кг у перший день лікування призначають дозову з розрахунку 4 мг/кг маси тіла на 1 прийом, у наступні дні лікування – по 2 мг/кг маси тіла 1 раз на добу щодня. При інфекціях, що вимагають лікування, застосовують у добу дозу 4 мг/кг маси тіла протягом усього курсу лікування.** Застосування препарату для лікування окремих інфекцій. **Ангін.** Рекомендована доза становить 50 мг на добу разом з їжею чи рідиною протягом 6-12 тижнів. **Гонорея.** Чоловіки: разова доза у кількості 200-300 мг на 1 прийом щодня протягом 2-4 днів або протягом 1 дню по 300 мг 2 рази на добу (другий прийом через 1 годину після першого). Жінки: по 200 мг щодня до повного одужання (у середньому протягом 5 днів). **Уретрити, викликані Chlamydia trachomatis, ендокервікальні інфекції у дорослих, печінокової уретрити, викликані Ureaplasma urealyticum** по 100 мг 2 рази на добу протягом 7 днів. **Гострий епідидиміт, викликаний Chlamydia trachomatis або Neisseria gonorrhoeae** по 100 мг 2 рази на добу протягом 10 днів. **Первинний або вторинний сифіліс** по 200 мг 2 рази на добу протягом 2 тижнів як альтернатива терапії пеніциліном. **Висипний тиф** залежно від тяжкості захворювання доза становить 100-200 мг однократно. **Пацієнти літнього віку** можуть зазнавати індивідуальних порушень дозування. **Спосіб застосування.** Таблетки слід запивати достатньою кількістю води. Також перед прийомом можна розвести таблетку у 20 мл води для приготування суспензії. Якщо препарат приймати перед сном, необхідно це робити сидячи або стоячи для зменшення виникнення ризику запалення стравоходу та стравохідної вивідної. Таблетки можна застосовувати під час їди. **Побічні реакції.** Наступні побічні реакції спостерігалися у пацієнтів, які отримували тетрациклін, включаючи доксициклін. **З боку шлунково-кишкового тракту:** анорексія, втрата апетиту, дисперсія, нудота, діарея, блювота, дисфагія, ентероколіт, включаючи стафілококовий ентерит, псевдомембранозний коліт та запалення в анально-генітальній області, що супроводжується надмірним ростом *Candida* (яке клінічно визначається діареєю, поносом, стоматитом, проктитом, вагінітом), свербіж у ділянці анального отвору, почорніння язика, стоматит. **Можливі дефіцит вітаміну В**, пов'язаний із пригніченням активності бактерій, що його продукують. У рідких випадках - порушення ковтання; спостерігалися запалення стравоходу та стравохідної вивідної. **З боку шкіри та підшкірної клітковини:** макулопапульозний та еритематозний висип, ексфоліативний дерматит. Нечасто: кропив'янка, ангіоневротичний набряк, анафілаксія, анафілактична пурпура, перикардит та загострення системного червоного вовчак, ексудативна мультиформна еритема, зловикористання еритема та токсичний епідермальний некроз. **Фотодерматит** (див. також: «Особливі застереження при застосуванні» та фотосенсибілізація). **З боку гепатобілярної системи:** пошкодження печінки, що іноді супроводжується панкреатитом при довготривалому лікуванні у пацієнтів із печіноковою або нирковою недостатністю; гепатит; поодинокі випадки гепатотоксичності, панкреатит. **З боку нирок та сечовидільних шляхів:** підвищення рівня сечовини (азоту) у крові, посилення азотемії у пацієнтів із нирковою недостатністю. **Метаболізовані тетрацикліни** викликають синдром, подібний до синдрому Фанконі, включаючи альбумінурію, аміноацидурію, гіпофосфатемію, гіпокальціємію та ацидоз у каналцях нирок, інтерстиціальний нефрит. **З боку крові та ліфатичної системи:** гемолітична анемія, тромбоцитопенія, нейтропенія, еозинофілія, зниження активності протромбіну, порфірія та ахідоцитоз. **З боку нервової системи:** випадіння тім'яка у дітей, спричинене підвищенням внутрішньочерепного тиску. У дітей старшого віку та дорослих також повідомлялося про збільшене підвищення внутрішньочерепного тиску, що супроводжувалося подразненням мозкової оболонки та набряком зорового нерва. Це може супроводжуватись головним болем, нудотою, двоюм у вухах, запамороченням та нечіткістю зору. Ці зворотні симптоми зникають через кілька днів після припинення застосування препарату. **Вестибулярні розлади:** шум у вухах, вертільго та розлад зору, такі як галюцинації, сонливість та дрипіння. **З боку опорно-рухового апарату та кісткової тканини:** може порушуватись розвиток кісток та зубів. Кістки стають ламкими, а зуби необоротно змінюють колір. Можливі артралгія та міалгія. **З боку ендокринної системи:** при довготривалому застосуванні препарату спостерігалися кортико-не-чорне забарвлення шийовидної залози, яєць, втілі, не супроводжувалося порушенням її функції. Також можливі: пірерія, реакції гіперчутливості, включаючи анафілактичний шок, анафілаксію, псевдоанафілактичну реакцію, анафілоїдну пурпуру, понижена артеріальна тиску, ангіоневротичний набряк, загострення систематичної застійної серцевої недостатності, утруднене дихання, спороважні хвороби, периферичний набряк, тахікардія та кропив'янка гарячка.

Представительство «Астеллас Фарма Юроп Б.В.» в Украине: 04050, Киев, ул. Пимоненка, д. 13, корп. 7В, оф. 41
Тел. +38 044 490-68-25

Информация для специалистов здравоохранения, распространяемая на специализированных мероприятиях.



ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ. ПЕРЕД НАЗНАЧЕНИЕМ ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ИНСТРУКЦИЕЙ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ

В.В. Вашук, к. мед. н., **В.П. Андрущенко**, д. мед. н., професор, **Т.П. Кирик**, Львівський національний медичний університет ім. Данила Галицького;
Т.В. Хомченко, Львівська обласна лікарня позалегового туберкульозу

Сучасні принципи антибіотикотерапії системних інфекцій, спричинених мультирезистентними штамми грамнегативних бактерій

Неадекватна антибіотикотерапія призводить до негативних результатів лікування і зростання показників летальності. Контроль лікарняних інфекцій, у тому числі моніторинг резистентності до протимікробних препаратів, розуміння об'єктивної картини поширення мультирезистентних грамнегативних патогенів і формування певної антибактеріальної політики може бути корисним для зниження кількості інцидентів у зв'язку із внутрішньолікарняними інфекціями. Згідно із світовими даними препаратами вибору в таких клінічних ситуаціях є комбінація поліміксинів з іншими класами антибіотиків, а вища активність карбапенемів (Мепенаму) і особливості їх фармакокінетики робить цей вибір найкращим. У контрольованих клінічних дослідженнях доведено високу ефективність і профіль безпечності комбінації поліміксини + карбапенеми як компонента терапії інфекцій, спричинених мультирезистентними грамнегативними бактеріями (МГНБ).

У лютому 2017 року Всесвітня організація охорони здоров'я надала список 12 резистентних до антибіотиків «пріоритетних бактерій», які становлять найбільшу загрозу для пацієнтів і вимагають термінового запровадження у практику новітніх препаратів. Перелік збудників має на меті окреслити стратегію науково-дослідних розробок для подолання зазначеної проблеми. До першої категорії (критичного рівня пріоритету) віднесли: *Acinetobacter baumannii*, резистентні до карбапенемів; *Pseudomonas aeruginosa*, стійкі до карбапенемів; *Enterobacter species*, резистентні до карбапенемів, які продукують бета-лактамази розширеного спектра (БЛРС).

Згідно з інформацією Центру з контролю і профілактики захворювань США грамнегативні бактерії є серйозною проблемою для сучасної охорони здоров'я. Вони часто спричиняють тяжкі післяопераційні інфекції, пневмонію, сепсис, менінгіт. Стає дедалі очевиднішим і небезпечнішим явищем їхня зростаюча резистентність до доступних антибіотиків, які широко застосовуються у повсякденній практиці. Грамнегативні бактерії набувають стійкості до антибіотиків за допомогою кількох механізмів. Вони можуть передавати мутації новим поколінням, тому резистентність швидко закріплюється і з'являється новий штам мультирезистентних бактерій, які не піддаються лікуванню [7, 19, 20, 23].

Існує думка, що внутрішньолікарняні інфекції є причиною значного відсотка смертей госпіталізованих пацієнтів, і цей відсоток кожного року зростає (замість того щоб знижуватися завдяки впровадженню нових антибіотиків і методів асептики й антисептики). Так, щодня в США 1 із 25 стаціонарних пацієнтів у лікарнях отримує внутрішньолікарняну інфекцію, понад 30% цих заражень спричиняються грамнегативними бактеріями. За даними метааналізу G. Raman і співавт., у 2011 р. в США з 722 тис. пацієнтів 75 тис. осіб померли від внутрішньолікарняних інфекцій [7]. Доведено, що в перші кілька днів перебування в стаціонарі близько 20% інфекцій пов'язані з МГНБ. Цей відсоток стабільно зростає в перші 4-5 днів, а до 10-го дня досягає 35%. Ризик мультирезистентних грамнегативних інфекцій (МГІ)

збільшується на 1% за кожен день перебування в стаціонарі. Професор Джон Боссо (John Bosso) каже: «Наші дані свідчать про небезпеку внутрішньолікарняних стійких інфекцій. Статистика переконує, що слід як мінімум уникати непотрібних госпіталізацій і необґрунтовано тривалих госпіталізацій». Відповідно до цих даних окреслено ключові напрями вирішення проблеми антибактеріальної терапії (АБТ) у випадку грамнегативної інфекції:

1. З'ясувати спектр активності антибіотиків щодо грамнегативних бактерій.

2. Порівняти спектр активності й частоту побічних ефектів антибіотиків, які застосовують у випадку високорезистентних штамів грамнегативних бактерій (у тому числі продуцентів БЛРС, карбапенемаз, синьогнійної палички).

3. Вибрати оптимально адекватний протибактеріальний засіб стосовно грамнегативних бактерій.

М. Sorbera і співавт. (2014) виділили групу резистентних патогенів ESKAPE з відповідними механізмами резистентності [10].

Бактерії, які відносять до групи ESKAPE:

- *Enterococcus faecium*;
- *Staphylococcus aureus*;
- *Klebsiella pneumoniae*;
- *Acinetobacter baumannii*;
- *Pseudomonas aeruginosa*;
- *Enterobacter species*.

Відомі такі механізми їх резистентності: утворення каталітичних ферментів (БЛРС/карбапенемаз), зменшення припливу поринової активності/експресії, збільшення ефлюксних насосів, зміни пеніцилінзв'язувальних білків.

Більшість представників цієї групи належать до мікрофлори кишечника. МГНБ переважно виявляють у відділеннях неонатології та інтенсивної терапії, а також у відділеннях коло-ректальної хірургії, урології, опікової травми. Мультирезистентні штамми частіше виявляють у країнах Південної та Східної Європи. У країнах з теплим і вологим кліматом викликає занепокоєння поширеність деяких незвичних грамнегативних бактерій з родів *Burkholderia*, *Stenotrophomonas*, *Elizabethkingia*, *Ralstonia* тощо. Ідентифікація цих патогенів має важливе значення з огляду на те, що вони

характеризуються мультирезистентністю, корелюють з надмірним і необґрунтованим застосуванням антибіотиків, а отже, їх лікування є складнішим завданням [23]. Інфікування відбувається через контакт із забрудненим середовищем (у тому числі через руки персоналу). Оскільки грамнегативні бактерії належать до групи мікроорганізмів, які зазвичай заселяють організм людини, то основним чинником появи резистентних штамів є нерациональне застосування АБТ. Найбільшу небезпеку для стаціонарів як джерело МГНБ становлять пацієнти з діареєю та хронічною рановою інфекцією [14, 18].

До чинників ризику розвитку резистентних штамів грамнегативних бактерій відносять: тривалі або багаторазові госпіталізації; попереднє застосування антибіотиків; механічну вентиляцію легень; тривалий медичний догляд за місцем проживання; катетеризацію/дренажні трубки тощо. Додатково розрізняють чинники ризику стосовно конкретного збудника. Чинники ризику появи резистентних штамів *Pseudomonas aeruginosa* — це імунodefіцит, кістозний фіброз, бронхоектазія, тяжка опікова травма; резистентних штамів *Acinetobacter baumannii* — вологий теплий клімат (країни Азії й Африки), військові конфлікти і стихійні лиха; резистентних штамів *Stenotrophomonas maltophilia* — імунodefіцит, кістозний фіброз; резистентних штамів бактерій, які продукують БЛРС, — ургентна абдомінальна хірургія.

За результатами інфекційного контролю і мікробіологічних досліджень гнійних ран у відділеннях хірургічного профілю Є.А. Штанюк і співавт. (2015) встановили, що в хірургічному відділенні, де лікувалися хворі з клінікою шлунково-кишкових кровотеч і гнійними захворюваннями м'яких тканин, спектр збудників був таким: *S. aureus* — 22,2%, *P. aeruginosa* — 15,0%, *P. vulgaris* — 9,8%, *E. coli* — 9,2%; у хірургічному відділенні, де лікувалися хворі із загальнохірургічною патологією: *S. aureus* — 23,4%, *P. aeruginosa* — 8,0%, *E. coli* — 4,7%; у хірургічному проктологічному відділенні: *E. coli* — 30,1%, *S. haemolyticus* — 12,8%, *S. epidermidis* — 4,4% [5].

А.В. Леонтьєва і співавт. (2016) дослідили 79 зразків біологічного матеріалу, отриманих із відділень гнійної, опікової та ендовідеохірургії.



В.В. Вашук



В.П. Андрущенко

Із патологічного матеріалу з хірургічних відділень у 77,2% випадків було виділено мікроорганізми. Ентеробактерії виявлено у 23 зразках (37,7%), а псевдомонади у 22 зразках (36,1%). Установлено, що у відділенні ендовідео хірургії ураження переважно спричиняли представники роду *Enterobacter* (33,3%); у відділенні гнійної хірургії ускладнення найчастіше викликали бактерії роду *Pseudomonas* (51,3%); у відділенні опікової хірургії грамнегативні мікроорганізми не були домінуючими збудниками. Найбільший рівень резистентності серед усіх ізолятів зафіксовано до ампіциліну (не чутливі понад 60% штамів). Найкращим препаратом виявився меропенем — не чутливими до нього виявилися лише 12,5% ізолятів. Достатній рівень активності відзначено у гентаміцину (понад 58% чутливих ізолятів) [2].

О.Б. Матвійчук і співавт. (2013) вивчали спектр і чутливість антибіотиків стосовно збудників при перитоніті й виявили, що найчастіше серед грамнегативних збудників траплялася бактерія *E. coli* (60,6%). У 12,1% випадків виявлено асоціації з *Pseudomonas aeruginosa*, у 8,7% — із *Proteus vulgaris*, у 5,6% — із *Klebsiella mobilis* та в 1,9% — із *Citrobacter freundii*. До мікробного спектра також увійшли *Serratia spp.* (6,1%), *Candida spp.* (9,7%). Найефективнішими стосовно виділених збудників були фторхінолони II і IV покоління (ципрофлоксацин, офлоксацин, моксифлоксацин), цефалоспорины IV покоління (цефепім, цефпіром) та карбапенеми (іміпенем-циластатин, ертапенем, меропенем). Найменшу протимікробну активність продемонстрували пеніциліни, у тому числі бета-лактамазозахиснені, макроліди та цефалоспорины I і II покоління. Відзначено зниження чутливості збудників до традиційно дієвих щодо них антибіотиків: лінкозамідів (кліндаміцин), цефалоспоринів III покоління

Продовження на стор. 38.

Сучасні принципи антибіотикотерапії системних інфекцій, спричинених мультирезистентними штамми грамнегативних бактерій

Продовження. Початок на стор. 37.

(цефотаксим), а в окремих випадках і карбапенемів (меропенем) [4].

Подібні результати отримано в дослідженні О.Ю. Косілової (2014), в ході якого за результатами ретроспективного аналізу встановлено, що серед збудників інтраабдомінальної інфекції (IAI) переважає грамнегативна мікрофлора – 71,2%, серед якої домінувала E. coli (62,6%). Питома вага перитонітів у структурі IAI становила 9,8%, причинами яких також найчастіше була грамнегативна мікрофлора – 78,8%, а частка E. coli становила 60,9%. Чутливість E. coli до антибіотиків у хворих на перитоніт дітей та дорослих відрізнялася. Так, штамми E. coli, які були виділені від дітей, виявилися чутливими до антибіотиків із групи цефалоспоринових III і IV покоління (з них до цефепіму – 89,0±7,4%), фторхінолонів від 78,0±9,8% (цефепіму) до 89,0±7,37% (ципрофлоксацин) відповідно. Штами E. coli, які були виділені від дорослих, навпаки, виявляли виражену стійкість до окремих антибіотиків групи пеніцилінів, цефалоспоринових та фторхінолонів від 71,4±12,1% до 85,7±9,3%. У дорослих полірезистентні штамми E. coli траплялися в 2 рази частіше, ніж у дітей (p≤0,05). Наведені вище дані вітчизняних дослідників свідчать про наявність світової тенденції зростання кількості штамів МГНБ і актуальність проблеми їх лікування [1].

Тенденція постійного зростання кількості штамів МНГБ і проблема їх лікування стосуються не лише абдомінальної хірургії, а й інших патологій хірургічного профілю: травм, опіків, нейрохірургічних патологій, інфекцій шкіри і м'яких тканин [15, 16, 26, 27]. W.R. Campbell і співавт. (2017) висвітлювали проблему МГІ у пацієнтів із травмою. До МГНБ відносили випадки резистентності штамів до ≥3 класів антибіотиків або штамми, які були продуцентами БЛРС і карбапенемаз. У дослідження залучили 2699 пацієнтів із різними видами травм, у 913 пацієнтів (33,8%) відзначили ≥1 епізоду інфекції. У 245 пацієнтів (26,8%) верифікували МГІ, у тому числі E. coli (48,3%), Acinetobacter spp. (38,6%) і Klebsiella pneumoniae (8,4%) як найбільш поширені патогени. Автори відзначили, що інцидентність МГІ становила 9,1%, поява інфекції у 75% випадків відбувалася протягом 13 днів після травми і частіше виникала у пацієнтів із травматичними ампутаціями за наявності тяжкої травми порівняно з пацієнтами без інфекції або з інфекцією, спричиненою нерезистентними штамми (57,5 проти 16,3%; p<0,0001). Крім того, пацієнти з МГІ частіше, ніж хворі без неї, перебували у відділеннях реанімації та інтенсивної терапії (90,5 проти 48,5%; p<0,0001) і піддавались механічній вентиляції (78,0 проти 28,8%;

p<0,0001). У хворих із МГІ значно частіше попередньо застосовували антибіотики (цефалоспоринові I покоління і тетрацикліни, які використовували частіше) [24]. Що стосується результатів лікування, то в пацієнтів із МГІ тривалість перебування в стаціонарі була більшою, ніж у групі порівняння (53 проти 18 днів; p<0,0001). Z.J. Collier і співавт. (2017) відзначили аналогічну тенденцію стосовно грамнегативної інфекції в опікових хворих (тривалість дослідження – 6 років, залучено 368 пацієнтів) [13]. A. Abdul-Jabbar і співавт. (2013) методом ретроспективного аналізу, який базувався на 7529 оперативних втручаннях на хребті, верифікували післяопераційну грамнегативну ранову інфекцію у 30,5% випадків, переважно пов'язаних із хірургічними процедурами з локалізацією в поперековому і крижовому відділах хребта. Цефазолінрезистентні грамнегативні мікроорганізми становили 61,6% від усіх випадків грамнегативних інфекцій і 18,8% від усіх випадків післяопераційного інфікування ран. Автори вважають, що отримані результати можуть допомогти в оптимальному виборі емпіричної АБТ і стратегії антибіотикопрофілактики у разі певних хірургічних втручань на ділянках хребта [29].

Хронічні рани і трофічні виразки (інцидентність – 1-2% населення) – ще одна з проблем сучасності, пов'язана зі збільшенням захворюваності й поширеності ранової інфекції (сягає 53%). Актуальні її складові – вчасна верифікація інфекції і методи для отримання мікробної культури (неінвазивний vs інвазивний). Рутинні лабораторні дослідження не довели свого значення при прогнозуванні інфекції хронічної рани/виразки. Встановлено, що золотистий стафілокок і синьогнійна паличка є найпоширенішими збудниками, виділеними з хронічних ран/виразок. Поєднання золотистого стафілокока і синьогнійної палички призводить до появи найбільш небезпечних форм інфекції порівняно з моноінфекцією, спричиненою згаданими вище збудниками. Вони характеризуються різними типами резистентності до антибіотиків, що зумовлює виникнення реальної проблеми їх лікування, особливо в пацієнтів із супутніми захворюваннями та імуносупресією. Отже, оптимальна і швидка діагностика інфекції хронічної рани/виразки вимагає детального знання бактеріальної флори шкіри. Це є необхідною умовою для лікування, з урахуванням чутливості до антибактеріальних засобів, як для отримання швидкого клінічного ефекту, так і для зменшення побічних медикаментозних ефектів і феномена резистентності до антибіотиків [12, 16, 18].

Зазначене вище значною мірою стосується і діабетичних виразок стопи, особливо коли вони інфікуються і призводять до серйозних наслідків, наприклад, до ампутації. Оптимальний алгоритм лікування вимагає мультидисциплінарного підходу, в тому числі хірургічної обробки рани, компресійно-розвантажувальних методів, глікемічного контролю, хірургічних втручань та інших допоміжних заходів. АБТ необхідна тільки у випадках клінічно інфікованих ран, але не для всіх [3, 8]. Надмірне застосування антибіотиків має негативні наслідки для пацієнта, системи охорони здоров'я і суспільства в цілому. Непотрібне лікування антибіотиками додатково поглиблює проблему резистентності до них. Думка експерта: підставою для призначення актуальних пероральних або парентеральних антибіотиків у пацієнтів з діабетичною виразкою стопи є лікування клінічно очевидної інфекції [6]. Дослідженнями доведено, що спектри патогенних мікроорганізмів, які спричиняють інфек-

цію діабетичної стопи, в основному є подібними в Північній Америці і Європі. Зазвичай це аеробні коки (переважно золотистий стафілокок і рідше – стрептококи), але окремі чинники, такі як постійне вологе середовище і контакт з водою, травми або укушені рани, асоціюються з грамнегативною флорою (наприклад, ентеробактерії, синьогнійна паличка, облигатні анаероби) і характерні для ранової інфекції в країнах Африки й Азії. Кількість призначень антибіотиків за шаблоном – без урахування географічних, регіональних і локальних особливостей – корелює з більшою ймовірністю появи високо-резистентних грамнегативних аеробів (наприклад, продуцентів БЛРС або карбапенемаз) [22].

Згідно з даними літератури до переліку основних антибіотиків, рекомендованих для лікування грамнегативних бактерій, належать: цефтазидим, цефепім, піперацілін/тазобактам, карбапенеми (тільки меропенем та іміпенем), азтреонам, аміноглікозиди, колістин, поліміксин В.

Таблиця 1. Чутливість рутинних грамнегативних бактерій до антибіотиків				
Антибіотики	E. coli*, Klebsiella spp., Proteus spp.	Enterobacter spp., Serratia spp., Citrobacter spp.	H. influenzae	Neisseria spp.*
Цефалоспоринові II покоління	++	-	++	+/-
Цефалоспоринові II покоління	++	+	++	++
Цефалоспоринові II покоління	++	++	++	++
Амінопеніциліни + інгібітори бета-лактамаз	++	-	++	++
Антипсевдомонадні пеніциліни + інгібітори бета-лактамаз	++	++	++	++
Карбапенеми	++	++	++	++
Азтреонам	++	+	++	+
Фторхінолони	++	++	++	+/-
Аміноглікозиди	++	++	++	-
Примітка. *За останні роки зросла резистентність штамів E. coli до фторхінолонів, а резистентність Neisseria spp. до них коливається за різними регіонами від 10 до 100%.				

Таблиця 2. Антибіотики, активні стосовно резистентних штамів грамнегативних бактерій				
Антибіотики	Pseudomonas aeruginosa	БЛРС	Acinetobacter spp.	Stenotrophomonas spp.
Цефтазидим	++	-	+	+/-
Цефепім	++	-	+	-
Піперацілін/тазобактам	++	+/-	+	+
Карбапенеми: меропенем, іміпенем	++	++	+	-
Азтреонам	+	-	-	-
Аміноглікозиди: гентаміцин, тобраміцин, амікацин	++	+	-	-
Колістин (поліміксин Е)	++	+	+	+

Чутливість рутинних штамів грам-негативних бактерій до антибіотиків наведено в таблиці 1, препарати зі спектром активності стосовно резистентних штамів грамнегативних мікроорганізмів, включаючи синьогнійну паличку, – в таблиці 2.

Основний механізм дії наведених засобів – пригнічення синтезу клітинної мембрани або її руйнування, а серед них лише аміноглікозиди інгібують 30S субодиницю рибосоми. Активність стосовно грамнегативних бактерій притаманна лише цефалоспорином від III покоління; антипсевдомонадні пеніциліни вимагають призначення високих доз препарату (вищих за стандартні рекомендовані); азтреонам не активний щодо грам-позитивних і анаеробних збудників. Аміноглікозиди погано проникають у легені, їх застосування потребує постійного моніторингу концентрації в сироватці і вони мають виражений нефро- і ототоксичний вплив. Відновився інтерес медичної спільноти до старого антибіотика – колістину (синтезований у 1947 р.).

Інші засоби, які застосовуються у визначених випадках для лікування грамнегативної інфекції – ципрофлоксацин і левофлоксацин, – мають достатній рівень активності стосовно *Pseudomonas aeruginosa*; ампісульбін/сульбактам – стосовно *Acinetobacter* за умови визначення чутливості до верифікованого штаму; триметоприм/сульфаметоксазол характеризується достатнім рівнем активності стосовно *Stenotrophomonas* spp. і може бути рекомендований як препарат вибору при верифікації зазначеного збудника. Введені в клінічну практику два нових бета-лактами – цефтолозан/тазобактам і цефтазидим/авібактам – цефалоспорины, захищені інгібіторами бета-лактамаз.

Дослідженнями доведено, що клінічні показники ефективності лікування зазначеними вище засобами плюс метронідазол не поступаються меропенему в лікуванні дорослих з ускладненими ІАІ, а також іміпенему/циластатину в лікуванні дорослих з ускладненими інфекціями сечових шляхів. Профіль побічних ефектів – подібний до ефекту цефалоспоринів і карбапенемів [9-11].

Одним із напрямів сучасної АБТ є комбінація препаратів різних класів.

На сьогодні запропоновано низку схем комбінованої АБТ за наявності тяжких форм інфекції, спричиненої *Pseudomonas aeruginosa*, зокрема: антитипсевдомонадні бета-лактами (піперацилін/тазобактам, цефепім, цефтазидим, карбапенем) + фторхінолони (ципрофлоксацин, левофлоксацин) або аміноглікозиди (тобраміцин, гентаміцин, амікацин). Обґрунтування комбінованої терапії базується на вірогідності, що хоча б один препарат зі схеми буде активним до наявного штаму збудника інфекції, при цьому зменшуватиметься ймовірність зростання резистентності бактерій, а ефект синергічної дії збільшить ефективність застосованого лікування [17, 21, 28].

За наявності чинників ризику появи резистентних штамів стафілокока до наведеної вище схеми рекомендується додати ванкоміцин або лінезолідин [12]. Перспективним напрямом комбінованої терапії є застосування як нових препаратів, так і комбінації антибіотиків + бактеріофаги [1, 30].

Після десятиліть застосування антибіотиків сьогодні виходять на перший план патогенні мікроорганізми зі стійкістю до трьох або більше класів антибіотиків, які отримали назву «полірезистентні до антибіотиків бактерії» [1, 2]. Ще більше тривожним є поширення полірезистентних грамнегативних патогенів (ПГП), які є нечутливими до більшості класів антибіотиків, крім одного/двох. З огляду на зазначене більшість клініцистів змушені були повернутися до застосування колістину і поліміксину В як препаратів останньої лінії проти ПГП, таких як *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella* spp. і *Acinetobacter* spp., які резистентні до карбапенемів і більшості інших антибіотиків. Поява гетерорезистентності до поліміксину і полімиксинрезистентних штамів ставить монотерапію зазначеним класом препаратів під сумнів. З огляду на глобальний спад чутливості до поліміксину виникає спокуса збільшення дози останнього задля досягнення максимального ефекту лікування. На жаль, поліміксини мають виражений нефротоксичний вплив на організм людини і ймовірність ниркової недостатності корелює зі щоденною дозою препарату. З огляду на вузькість терапевтичного спрямування поліміксинів стратегія

для подолання резистентності до них без збільшення дози полягає у комбінованій терапії з іншими класами антибіотиків (табл. 3) [21].

Поліміксини мають унікальний механізм дії, який включає порушення цілісності зовнішньої мембрани грамнегативних бактерій. Зазначена властивість може посилювати активність інших класів антибіотиків, зокрема карбапенемів. Незважаючи на багатообіцяючі результати *in vitro*, корисність синергетичних комбінацій поліміксинів у клінічних умовах залишається спірною. Результати низки клінічних досліджень свідчать про позитивний ефект застосування комбінованої терапії поліміксинами з іншими класами антибіотиків стосовно мультирезистентних грамнегативних патогенів. Так, у ході ретроспективного дослідження, де оцінювали 14-денне виживання 661 пацієнта з інфекцією *Klebsiella pneumoniae* (яка продукує карбапенемази), виявили, що комбінована терапія була пов'язана зі сприятливими показниками виживання порівняно з монотерапією (співвідношення ризиків, СР 0,64; 95% довірчий інтервал, ДІ 0,45-0,90; $p=0,01$; монотерапія колістином = 39%). Крім того, у невеликому ретроспективному дослідженні оцінювали 34 пацієнти з бактеріємією, спричиненою *Klebsiella pneumoniae* (яка продукує карбапенемази), встановили, що рівень 28-денної смертності був нижчим у пацієнтів, які отримували комбіновану терапію (47% комбінацій включали колістин або поліміксин В), порівняно із хворими, які отримували монотерапію (13,3 проти 57,8%; $p=0,01$). У ході іншого ретроспективного дослідження (205 пацієнтів) за подібним сценарієм виявили, що рівень 28-денної смертності був вищим у пацієнтів, які отримували монотерапію, ніж у пацієнтів, які отримували комбіновану терапію (44,4 проти 27,2%; $p=0,018$) [7, 18, 21].

Існують нові дані на користь комбінованої терапії поліміксинами для лікування мультирезистентних штамів *A. baumannii*. За результатами аналізу ретроспективного дослідження лікування 101 пацієнта з інфекцією, спричиненою *A. baumannii* і *P. aeruginosa*, встановлено, що рівень 30-денної смертності був нижчим у пацієнтів, які отримували

комбіновану терапію із застосуванням поліміксинів, порівняно з хворими, що отримували монотерапію поліміксином В (42,4 проти 67,7%; $p=0,03$) [25].

Згідно з результатами іншого ретроспективного дослідження із залученням 291 пацієнта, які отримували колістин для лікування МГІ (у 78% випадків верифіковано *A. baumannii*, у 21% – *P. aeruginosa* і у 5% – *K. pneumoniae*), застосування колістину як монотерапії частіше призводить до пов'язаної з інфекцією смерті порівняно з комбінованою терапією (монотерапія: СР 8,49; 95% ДІ 1,56-46,05; комбінована терапія: СР 5,75; 95% ДІ 1,25-25,73). І нарешті, у ході дослідження із залученням 55 пацієнтів, які перебували на лікуванні з приводу мультирезистентної інфекції *A. baumannii*, виявили, що застосування поєднання колістин + тайгециклін корелює зі зростанням смертності на противагу комбінації колістин + карбапенем. Тому слід бути обережним при визначенні схем комбінованої терапії поліміксином у поєднанні з антибіотиками різних класів [17].

На відміну від обнадійливих результатів, розглянутих вище, є дані клінічних досліджень, які не демонструють переваги комбінованої терапії поліміксинами над монотерапією. Йдеться, зокрема, про проспективне дослідження, проведене Durante-Mangoni і співавт. (2013), у яке залучили 210 пацієнтів із тяжкими формами інфекцій, спричинених мультирезистентними штамми *A. baumannii*. У схемі АБТ у зазначених хворих застосували колістин або колістин + рифампіцин і виявили, що ризик смерті протягом 30 днів не був достовірно нижчим у разі використання комбінованої терапії (СР 0,88; 95% ДІ 0,46-1,69; $p=0,71$). Водночас у пацієнтів, які отримували колістин + рифампіцин, спостерігався значно кращий мікробіологічний ефект ($p=0,034$).

Згідно з даними іншого метааналізу щодо оцінки показників смертності від усіх причин у пацієнтів, які отримували лише колістин або колістин у комбінації з карбапенемами, не встановлено вираженого позитивного результату стосовно дії на резистентні грамнегативні бактерії порівняно з комбінаціями колістину і рифампіцину ($p=0,81$), тайгецикліну ($p=0,77$), сульбактаму ($p=0,81$) або аміноглікозидами ($p=0,07$). Незважаючи на велику кількість даних клінічних досліджень, дотичних до застосування монотерапії поліміксинами або в поєднанні з іншими класами антибіотиків, нечисленність когорти пацієнтів, залучених у дослідження, ускладнює інтерпретацію результатів і пояснює очевидний дисонанс у результатах дослідження. Застосування комбінованої терапії надалі є предметом дискусій, і наявні дані не є підставою для рекомендації широкого використання вказаних комбінацій [21].

Для усунення неоднозначного трактування висновків, пов'язаних із використанням комбінованої терапії, нині в Європі і США здійснюють два великих проспективних рандомізованих клінічних дослідження, у ході

Таблиця 3. Принципи АБТ системних інфекцій, спричинених мультирезистентними штамми грамнегативних бактерій* (модифіковано за D.N. Gilbert et al. The Sanford guide to antimicrobial therapy, 2016, 46-th edition)			
Збудники	Резистентні до	Первинна ланка лікування	Альтернативи
<i>Acinetobacter baumannii</i>	Усі пеніциліни; усі цефалоспорины; аміноглікозиди; фторхінолони; азтреонам; карбапенем	Комбінована терапія: поліміксин Е (колістин) + (меропенем або іміпенем)	Міноциклін (in vitro синергізм з іміпенемом)
Грамнегативні бактерії, що продукують бета-лактамази розширеного спектра: <i>E. coli</i> , <i>Klebsiella pneumoniae</i> , інші <i>Enterobacteriaceae</i>	Усі цефалоспорины; триметоприм/сульфаметоксазол; аміноглікозиди; фторхінолони	Іміпенем 500 мг що 6 год, меропенем 1 г що 8 год, доріпенем 500 мг що 8 год (не погоджений з Управлінням з контролю якості харчових продуктів та лікарських засобів США, FDA, стосовно пневмонії)	Ймовірно, високі дози цефепіму 2 г що 12 год; поліміксин Е (колістин) + (меропенем або іміпенем)
Грамнегативні бактерії, що продукують карбапенемази або <i>P. aeruginosa</i>	Усі пеніциліни; цефалоспорины; аміноглікозиди; фторхінолони; азтреонам; карбапенем	Комбінована терапія: поліміксин Е (колістин) + (меропенем або іміпенем); цефтазидим/авібактам (неактивний стосовно продуцентів метало-бета-лактамаз)	Пневмонія: інгаляції колістину 50-75 мг + колістин+ (іміпенем/меропенем)
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	Усі бета-лактами; аміноглікозиди; фторхінолони	Триметоприм/сульфаметоксазол 15 мг/кг на добу, що 6/8/12 год відповідні дози препарату	Фторхінолони, якщо чутливі in vitro
Примітка. *Запропоновані принципи ґрунтуються на даних in vitro, моделях на тваринах і/або на результатах незначних за кількістю залучених до дослідження пацієнтів.			

Продовження на стор. 40.

Сучасні принципи антибіотикотерапії системних інфекцій, спричинених мультирезистентними штамми грамнегативних бактерій

Продовження. Початок на стор. 37.

яких порівнюють колістин в якості монотерапії і в поєднанні з меропенемом. Результати цих досліджень, імовірно, дадуть цінну інформацію про потенційні переваги застосування комбінації колістин + карбапенем для лікування інфекцій, спричинених мультирезистентними грамнегативними бактеріями.

Швидке глобальне поширення мультирезистентних бактерій та значне зниження ефективності антибіотиків збільшують ризик неадекватної стартової антибіотикотерапії (НАТ) і становлять серйозну загрозу для безпеки пацієнтів. G. Raman і співавт. (2015) провели систематичний огляд і метааналіз опублікованих досліджень задля порівняння ефекту адекватної антибіотикотерапії (ААТ) і НАТ стосовно грамнегативних бактеріальних інфекцій в умовах стаціонара. Автори проаналізували 57 досліджень і дійшли висновку, що ААТ асоціюється з нижчим ризиком смертності (СР 0,38; 95% ДІ 0,30-0,47; 39 досліджень, 5809 хворих) і неефективності лікування (СР 0,22; 95% ДІ 0,14-0,35; 3 дослідження, 283 хворі). І навпаки, НАТ призводить до підвищення ризику смертності (СР 2,66; 95% ДІ 2,12-3,35; 39 досліджень, 5809 хворих), зростання вартості лікування і тривалішого перебування в стаціонарі, що зрештою створює значне фінансове навантаження на системи охорони здоров'я у зв'язку зі збільшенням витрат, пов'язаних із ресурсами, необхідними для подолання інфекції, особливо у випадках тривалої госпіталізації [7, 20].

Так, інфекції, спричинені грамнегативними бактеріями, є одним з основних чинників значного фінансового навантаження на системи охорони здоров'я. У 2009 р. Європейський центр з контролю і профілактики захворювань і Європейське агентство з лікарських засобів визнали, що загальна сума витрат систем охорони здоров'я в Європі внаслідок резистентної інфекції становить щороку принаймні 1,5 млрд євро і основна частка зазначених коштів (867 млн євро) спрямовується на боротьбу з резистентними штамми грамнегативних патогенних мікроорганізмів. Ці витрати включають додаткові кошти на тривале перебування в стаціонарі й амбулаторну допомогу, соціальні виплати внаслідок втрати працездатності і смертельних наслідків. У США витрати на зазначені цілі є ще вищими і становлять 20 млрд доларів прямих коштів на охорону здоров'я для лікування резистентних форм інфекції, а з додатковими витратами ця цифра сягає 35 млрд доларів на рік. Світові дані свідчать про стале зростання кількості резистентних штамів грамнегативних бактерій, які призводять до появи тяжких нозокоміальних

інфекцій, у тому числі спричинених синьогнійною паличкою, ентеробактеріями, які продукують БЛРС.

Доведено, що ААТ покращує результати лікування пацієнтів і потенційно може привести до економії коштів. Ці результати свідчать про необхідність прискорення технічного прогресу, спрямованого на швидку діагностику, а також застосування стратегії «вчасно розпочати адекватне лікування пацієнта визначеними антибактеріальними препаратами з відповідною тривалістю застосування». Цей підхід є обґрунтованим для лікування тяжких внутрішньолікарняних інфекцій, зокрема у випадку високої клінічної підозри на резистентну інфекцію. Глобальні багатопротіпальні зусилля у боротьбі з резистентною інфекцією, у тому числі ААТ, контроль за інфекцією і профілактика, а також подальше розроблення нових протимікробних препаратів з активністю проти полірезистентних грамнегативних патогенів, мають вирішальне значення для подолання загрози, яку становить резистентність бактерій, а також для підвищення ефективності наявних антибіотиків [20].

Отже, грамнегативні мікроорганізми вирізняються високою і полівалентною резистентністю до антибіотиків, що вкрай ускладнює лікування хворих. Ефективні проти цих збудників лише карбапенемі, деякі цефалоспорины й аміноглікозиди (нетилміцин, амікацин). Додатковим чинником НАТ є псевдонегативні результати мікробіологічних досліджень. Причинами псевдонегативних і хибнопозитивних результатів мікробіологічних досліджень є помилки при заборі матеріалу й транспортування його в лабораторію; бактерицидна дія антисептиків, місцевих анестетиків і препаратів, що впливають на діяльність центральної нервової системи, використовуваних при анестезії та хірургічних маніпуляціях; недостатня точність оцінки антибіотикочутливості *in vitro*. Однак мікробіологічні дослідження є основою доказових клінічних випробувань та оцінки ефективності антимікробних препаратів. Іншою складовою є врахування ризиків і прогнозування інфекційних ускладнень у післяопераційному періоді, особливо при колоректальних операціях, рівень інфікування у зв'язку з якими сягає 21,5% [27].

Отже, проблема інфекцій, спричинених МГНБ, поглиблюється в медичних закладах у всьому світі. Якщо раніше основна увага була спрямована на лікування грампозитивних патогенних мікроорганізмів, таких як метицилінрезистентний золотистий стафілокок і ванкоміцинрезистентні ентерококи, то останнім часом визнано небезпеку грамнегативних внутрішньолікарняних інфекцій. Останні

дані свідчать про поширення Північною Америкою випадків пневмонії, спричинених *Klebsiella spp.*, що продукують карбапенемази, і про наявність штамів *Pseudomonas* і *Acinetobacter* в Азії, які є нечутливими до більшості відомих антибіотиків (С.В. Но, 2010). Глобальна епідеміологія полірезистентних грамнегативних патогенів відрізняється залежно від континенту. Ця тенденція є стимулом для пошуку нових підходів, включаючи комбіновану терапію і підвищену увагу до інфекційного контролю, а також для посилення профілактики грамнегативної інфекції. Клініцисти мають бути інформованими про зростаючу проблему резистентності нозокоміальних і позалікарняних грамнегативних патогенів. Необхідні нові препарати й новаторські стратегії для боротьби з цими інфекціями.

Висновки

Після десятиліть застосування антибіотиків сьогодні виходять на перший план патогенні мікроорганізми зі стійкістю до ≥ 3 класів антибіотиків, які отримали назву мультирезистентних до антибіотиків бактерій.

МГНБ є серйозною проблемою сучасної сфери охорони здоров'я. Стає дедалі очевиднішим і небезпечнішим явищем їхня зростаюча резистентність до доступних антибіотиків, які широко застосовуються у повсякденній практиці.

Існує незначна кількість препаратів, які можуть бути використані для подолання зазначених патогенів, що значно обмежує можливості антибіотикотерапії. Результати низки клінічних досліджень свідчать про позитивний ефект застосування комбінованої терапії поліміксинами з іншими класами антибіотиків, зокрема з карбапенемами.

Література

1. Косілова О.Ю. Експериментальне обґрунтування застосування хімотерапевтичних та імунобіологічних препаратів при перитоніті, спричиненому *Escherichia coli* / О.Ю. Косілова // Дис. канд. мед. наук., Харків, 2014. – 184 с.
2. Леонтьєва А.В. Чутливість до антибіотиків грамнегативних бактерій – збудників ускладнень ранових поверхонь / А.В. Леонтьєва, О.С. Воронкова, А.І. Вінніков // Вісник проблем біології і медицини. – 2016. – Вип. 1, Том 2 (127). – С. 162-167.
3. Подходы к выбору стартовой антибактериальной терапии у пациентов с синдромом диабетической стопы, находящихся на лечении в Белгородской областной клинической больнице Святителя Иосафа / Т.Н. Малородова, Т.Г. Покровская, А.А. Смирнов и др. // Жур. науч. стат. Здоровье и образование в XXI веке. – 2017. – № 5 (19). – С. 106-112.
4. Спектр та антибіотикочутливість збудників вторинного перитоніту за умов поліорганної недостатності / О.Б. Матвійчук, Я.А. Король, Р.М. Погорельский і співавт. // Харківська хірургічна школа. – 2013. – № 1 (58). – С. 39-41.
5. Сучасні проблеми та перспективи профілактики і лікування інфекційних ранових ускладнень (огляд літератури) / Є.А. Штанюк, В.В. Мінухін, О.П. Безугла і співавт. // Експериментальна і клінічна медицина. 2015. – № 1. – С. 68-73.
6. Abbas M. In diabetic foot infections antibiotics are to treat infection, not to heal wounds / M. Abbas, I. Uckay, B.A. Lipsky // Expert. Opin. Pharmacother. 2015; 16 (6): 821-32.

7. Appropriate initial antibiotic therapy in hospitalized patients with gram-negative infections: systematic review and meta-analysis / G. Raman, E. Avendano, S. Berger et al. // BMC Infectious Diseases. 2015; 15 (395): 1-11.
8. Association of bacteria in diabetic and non-diabetic foot infection – An investigation in patients from Bangladesh / M. Karmaker, S.K. Sanyal, M. Sultana et al. // J Infect. Pub. Health. 2016; 9: 267-277.
9. Ceftazidime-avibactam Versus Doripenem for the Treatment of Complicated Urinary Tract Infections, Including Acute Pyelonephritis: RECAPTURE, a Phase 3 Randomized Trial Program / F.M. Wagenlehner, J.D. Sobel, P. Newell et al. // CID. 2016; 63: 754-762.
10. Ceftolozane/Tazobactam: A New Option in the Treatment of Complicated Gram-Negative Infections / M. Sorbera, E. Chung, C.W. Ho et al. // P&T. 2014; 12 (39): 825-832.
11. Chahine E.B. Ceftazidime/Avibactam: A New Antibiotic for Gram-Negative Infections / E.B. Chahine, M. Sourial, R. Ortiz // Consult. Pharm. 2015; 30 (12): 695-705.
12. Chronic wound infections: the role of *Pseudomonas aeruginosa* and *Staphylococcus aureus* / R. Serra, R. Grande, L. Butrico et al. // Expert. Rev. Anti Infect. Ther. 2015; 13 (5): 605-13.
13. Collier Z.J. Stochasticity among Antibiotic-Resistance Profiles of Common Burn-Related Pathogens over a Six-Year Period / Z.J. Collier, L.J. Gottlieb, J.C. Alverdy // Surgical Infections. 2017; ahead of print.
14. Contamination of burn wounds by *achromobacter xylosoxidans* followed by severe infection: 10-year analysis of a burn unit population contamination / A. Schulz, W. Perbix, P.C. Fuchs et al. // Annals of Burns and Fire Disasters. 2016; 29 (3): 215-222.
15. Culture-Negative Infection After Operative Fixation of Fractures / I.L. Gitajn, M. Heng, M.J. Weaver et al. // J Orthop. Trauma. 2016; 30 (10): 538-44.
16. Does this patient have an infection of a chronic wound? / M. Reddy, S.S. Gill, W. Wu et al. // JAMA. 2012; 307 (6): 605-11.
17. Excess Mortality Associated With Colistin-Tigecycline Compared With Colistin-Carbapenem Combination Therapy for Extensively Drug-Resistant *Acinetobacter baumannii* Bacteremia: A Multicenter Prospective Observational Study / A. Cheng, Y.C. Chuang, H.Y. Sun et al. // Crit Care Med. 2015 Jun; 43 (6): 1194-204.
18. Gram Negative Wound Infection in Hospitalized Adult Burn Patients-Systematic Review and Metaanalysis / E.A. Azzopardi, E. Azzopardi, L. Camilleri et al. // PLOS ONE. 2014; 9 (4): www.plosone.org e95042.
19. Ho J. Multiresistant Gram-negative infections: a global perspective / J. Ho, P.A. Tambyah, D.L. Paterson // Curr. Opin. Infect. Dis. – 2010; 23 (6): 546-53.
20. Initial Inappropriate Antibiotic Therapy in Hospitalized Patients with Gram-Negative Infections: Systematic Review And Meta-Analysis / G. Raman, E. Avendano, S. erger et al. // Value in health. – 2014; 17: A 667.
21. Lenhard J.R. Synergistic combinations of polymyxins / J.R. Lenhard, R.L. Nation, B.T. Tsujia // Int J Antimicrob Agents. 2016; 48 (6): 607-613.
22. Lipsky B.A. A Proposed New Classification of Skin and Soft Tissue Infections Modeled on the Subset of Diabetic Foot Infection / B.A. Lipsky, M.H. Silverman, W.S. Joseph // Open Forum Infect. Dis. 2017; 4 (1): 255.
23. Jain S. Unusual Gram-negative infections: An emerging threat / S. Jain, S. Rai // 16th ICID Abstracts / Internat. J Infect. Dis. 2014; 336: 21.
24. Multi-Drug-Resistant Gram-Negative Infections in Deployment-Related Trauma Patients / W.R. Campbell, P. Li, T.J. Whitman et al. // Open Forum Infect. Dis. 2016; 3 (1): 375.
25. Optimum treatment strategies for carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* bacteremia / J. Garnacho-Montero, R. Amaya-Villar, C. Ferrandez-Millen et al. // Expert Rev Anti Infect Ther. – 2015 Jun; 13 (6): 769-77.
26. Papasoulis E. Antibiotics in the Treatment of Low-velocity Gunshot-induced Fractures A Systematic Literature Review / E. Papasoulis, M.J. Patzakis, C.G. Zalavras // Clin. Orthop. Relat. Re. 2013; 471: 3937-3944.
27. Paulson E.C. Surgical Site Infection and Colorectal Surgical Procedures: A Prospective Analysis of Risk Factors / E.C. Paulson, E. Thompson, N. Mahmoud // Surgical Infections. 2017; ahead of print.
28. Spellberg B. Regulatory Pathways for New Antimicrobial Agents: Trade-offs to Keep the Perfect From Being the Enemy of the Good / B. Spellberg, K.A. Marr, E.P. Brass // Clin. Pharmacol. Ther. 2016; 100 (6): 597-599.
29. Surgical site infections in spine surgery: identification of microbiologic and surgical characteristics in 239 cases. A. Abdul-Jabbar, S.H. Berven, S.S. Hu et al. // Spine (Phila Pa 1976). 2013; 38 (22): 1425-31.
30. Zhanel G.G. Fidaxomicin: A novel agent for the treatment of *Clostridium difficile* infection / G.G. Zhanel, A.J. Walkty, J.A. Karlosky // Can. J Infect. Dis. Med. Microbiol. 2015; 6 (26): 305-312.

Ін'єкційна ефективність в таблетках*9

при циститах
і пієлонефритах¹



 **astellas**

Супракс® Солютаб® Цефіксим

Препарат вибору для терапії неускладнених ІСШ
в умовах зростаючої резистентності до фторхінолонів^{2,4}

- Висока активність у відношенні *E. coli*³⁻⁵
- Висока концентрація в сечі та тканинах⁶⁻⁸
- Зручний режим дозування 1 раз на день¹

1. Інструкція для медичного застосування лікарського засобу Супракс® Солютаб® (Р.П. №UA/1191/01/01 від 22.11.2016). 2. Сняжкова Л.А., Косова І.В. Антимикробная терапия неосложненных инфекций мочевых путей. Consilium medicum, 2014 (16), №7, с. 29-33. 3. Kresken M. et al. Clin Microbiol Infect. 2016; 22:63.e1-63.e5. 4. Стратегия и тактика рационального применения антимикробных средств в амбулаторной практике: Евразийские клинические рекомендации / под ред. С. В. Яковлева, С. В. Сидоренко, В. В. Рафальского, Т. В. Спичак. М.: Издательство «Пре100 Принт», 2016 — 144 с. 5. Палагин И.С. и соавт. Антибиотикорезистентность возбудителей внебольничных инфекций мочевых путей в России. Клин микробиол антимикроб химиотер 2012, Том 14, № 4, с. 280-302. 6. Гаджиева З.К. Особенности подхода к диагностике и лечению рецидивирующих инфекций нижних мочевыводящих путей. Урология, 2013, №3, с. 84-91. 7. Stone J.W. et al. Cefixime, in-vitro activity, pharmacokinetics and tissue penetration Journal of Antimicrobial Chemotherapy (1989) 23, 221-228. 8. Leroy A. Antimicrob. Agents Chemoter. 1995. 39 (6): 1240-1242. 9. Яковлев С.В., Довгань Е.В. Аспекты эффективности антибиотиков. Справочник поликлинического врача. №6, 2014 г., стр. 4-6

* Антибиотики у лікарській формі «таблетки, що диспергуються» забезпечують створенню крові концентрації активної речовини, що співставна з ін'єкційними лікарськими формами, і, як наслідок, демонструють «ін'єкційну ефективність», тобто ефективність, що співставна з ефективністю парентеральних форм лікарських засобів.



UA/1191/01/01 від 22.11.2016

ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу СУПРАКС® СОЛЮТАБ®

Склад: діючі речовини: цефіксим; 1 таблетка містить 400 мг цефіксиму (у вигляді цефіксиму тригідрату); **допоміжні речовини:** целюлоза мікрокристалічна, гідроксипропілцелюлоза низькозаміщена, кремнію діоксид колоїдний безводний, повідон, ароматизатор полуничний (FA 15757 та PV 4284), магнію стеарат, сахарин кальцію, барвник оранжево-жовтий S (E 110). **Лікарська форма.** Таблетки, що диспергуються. **Основні фізико-хімічні властивості:** довгаста таблетка блідо-оранжевого кольору з рискою з обох боків, із запахом полуниці. **Фармакотерапевтична група.** Антибіотик групи цефалоспоринів III покоління. Код АТХ J01D D08. **Фармакологічні властивості.** **Фармакокінетика.** **Механізм дії.** Напісинтетичний антибіотик із групи цефалоспоринів III покоління для прийому внутрішньо. Має бактеріцидну дію. Механізм дії пов'язаний із пригніченням синтезу клітинної стінки бактерій. Цефіксим стійкий до дії бета-лактамаз, що продукуються багатьма грампозитивними і грамнегативними бактеріями. Спектр активності. Грампозитивні бактерії: *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus agalactiae*. Грамнегативні бактеpii: *Neisseria gonorrhoeae*, *Moraxella catarrhalis*, *Haemophilus influenzae*, *Haemophilus parainfluenzae*, *Escherichia coli*, *Proteus mirabilis*, *Proteus vulgaris*, *Klebsiella pneumoniae*, *Klebsiella oxytoca*, *Pasteurella multocida*, *Providencia spp.*, *Salmonella spp.*, *Shigella spp.*, *Citrobacter amalonaticus*, *Citrobacter diversus*. До препарату стійкі *Pseudomonas spp.*, *Enterococcus spp.*, *Listeria monocytogenes*, більшість стафілококів (у т.ч. метицилінорезистентні штамми), *Bacteroides fragilis* і *Clostridium spp.* Активність щодо *Enterobacter spp.* і *Serratia marcescens* варіабельна. В умовах клінічної практики цефіксим активний щодо грампозитивних бактерій: *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes*; грамнегативних бактерій: *Haemophilus influenzae*, *Moraxella (Branhamella) catarrhalis*, *Escherichia coli*, *Proteus mirabilis*, *Neisseria gonorrhoeae*. **Фармакокінетика.** **Абсорбція.** При прийомі внутрішньо біодоступність становить 30-50 % і не залежить від прийому їжі. Максимальна концентрація у дорослих після перорального прийому в дозі 400 мг досягається через 3-4 години і становить 2,5-4,9 мкг/мл, після прийому в дозі 200 мг — 1,49-3,25 мкг/мл. Прийом їжі на абсорбцію препарату із травного тракту istotно не впливає. **Розподіл.** Після разового внутрішньовенного введення 200 мг цефіксиму об'єм розподілу становив 6,7 л, при досягненні рівноважної концентрації — 16,8 л. З білками плазми крові зв'язується приблизно 65 % препарату. Найвищі концентрації препарат утворює в сечі і жовчі. Цефіксим проникає через плаценту. Концентрація в крові пупочного канатика досягла 1/6-1/2 концентрації препарату в сироватці крові матері; у грудному молоці препарат не визначався. **Метаболізм і виведення.** Період напіввиведення у дорослих і дітей становить 3-4 години. Препарат не метаболізується у печінці; 50-55 % від прийнятої дози виводиться із сечею в незміненому вигляді протягом 24 години. Приблизно 10 % цефіксиму виводиться з жовчю. **Фармакокінетика в особливих клінічних ситуаціях.** У разі наявності у пацієнта ниркової недостатності можна очікувати збільшення періоду напіввиведення, а отже, більш високої концентрації препарату в сироватці крові та уповільнення його елімінації з сечею. У пацієнтів із кліренсом креатиніну 30 мл/хв при прийомі 400 мг цефіксиму період напіввиведення збільшується до 7-8 годин, максимальна концентрація в сироватці крові становить у середньому 7,53 мкг/мл, а виведення із сечею за 24 години — 5,5 %. У пацієнтів із цирозом печінки період виведення зростає до 6,4 години, час досягнення максимальної концентрації — 5,2 години; одночасно збільшується частка препарату, що елімінується нирками. Максимальна концентрація в сироватці крові і площа під фармакокінетичною кривою не змінюються. **Клінічні характеристики. Показання.** Інфекційно-запальні захворювання, спричинені чутливими до препарату мікроорганізмами: - інфекції дихальних шляхів; - інфекції ЛОР-органів; - гострі та хронічні інфекції сечовивідних шляхів. **Протипоказання.** Гіперчутливість до цефіксиму або компонентів препарату, інших цефалоспоринів або пеніцилінів (див. розділ «Особливості застосування»). Порфірія. **Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.** Пробенецид (та інші блокатори канальцевої секреції) підвищує максимальну концентрацію цефіксиму в крові, сповільнюючи виведення цефіксиму нирками, що може призвести до симптомів передозування. Саліцилова кислота підвищує концентрацію вільного цефіксиму на 50 % внаслідок переміщення цефіксиму з місць зв'язування з протеїнами; цей ефект є залежним від концентрації. Карбамазепім може спричиняти підвищення цефіксиму концентрації у плазмі крові, тому доцільно контролювати його рівень у плазмі крові. Ніфедипін підвищує біодоступність цефіксиму. Фуросемід, аміноглікозиди підвищують нефротоксичність препарату. Потенційно, подібно до інших антибіотиків, при застосуванні цефіксиму може виникати зменшення реабсорбції естрогенів та зниження ефективності комбінованих пероральних контрацептивних засобів. **Антикоагулянти кумаринового типу.** Цефіксим слід застосовувати з обережністю пацієнтам, які отримують терапію антикоагулянтами, наприклад варфарином. Оскільки цефіксим може посилювати дію антикоагулянтів, може виникати подовження протромбінового часу з чи без клінічних проявів кровотеч. Інші форми взаємодій: застосування цефалоспоринів може призводити до хібно-позитивної реакції при визначенні глюкози в сечі за допомогою розчинів Бенедикта, Фелінга або при застосуванні таблеток «Клінітест». Під час застосування цефіксиму може виникати хібно-позитивний прямий тест Кумбса. **Особливості застосування.** **Тяжкі шкірні реакції** У деяких пацієнтів, які отримували цефіксим, повідомлялося про серйозні побічні реакції шкіри, такі як епідермальний токсичний некроліз, синдром Стивенса-Джонсона та медикаментозний висип на шкірі з еозинофілією і системними проявами (DRESS). У випадках виникнення серйозних шкірних побічних реакцій слід припинити застосування цефіксиму і призначити відповідне лікування та/або вжити необхідних запобіжних заходів. Реакції гіперчутливості Перед застосуванням цефіксиму необхідно ретельно оцінити анамнез пацієнтів щодо наявності у них реакцій гіперчутливості на пеніциліни та цефалоспорини або на інші лікарські засоби. Супракс® Солютаб® слід застосовувати з обережністю у пацієнтів з алергічними реакціями на пеніциліни. У дослідженнях як in vivo (в організмі людини), так і in vitro було встановлено докази наявності перехресних алергічних реакцій між пеніцилінами та цефалоспоринами. Дані випадки реєструвалися рідко, виникали за анафілактичним типом, особливо після парентерального застосування. Антибіотики слід застосовувати з обережністю пацієнтам з наявністю в анамнезі будь-яких форм реакцій гіперчутливості, особливо після застосування лікарських засобів. При виникненні алергічної реакції застосування препарату слід негайно припинити. **Зміни мікрофлори кишечника** Тривале застосування антибактеріальних лікарських засобів може призвести до росту нечутливих мікроорганізмів та порушення нормальної мікрофлори кишечника, що може призвести до надмірного розмноження *Clostridium difficile* і розвитку псевдомембранозного коліту. При легких формах псевдомембранозного коліту, спричинених застосуванням антибіотика, може бути достатнім припинення застосування лікарського засобу. Якщо симптоми коліту не зменшуються після відміни, слід призначити пероральний прийом ванкомицину, який є антибіотиком вибору в разі виникнення псевдомембранозного коліту. При виникненні коліту середнього ступеня тяжкості або тяжкого до лікування необхідно додати електроліти та розчини білків. Слід уникати одночасного застосування лікарських засобів, що зменшують перистальтику кишечника. Слід призначити з обережністю антибіотики широкого спектра дії пацієнтам із наявністю в анамнезі шлунково-кишкових захворювань, особливо коліту. **Дані лабораторних досліджень** При застосуванні лікарського засобу Супракс® Солютаб® можуть відзначатися зворотні зміни у показниках щодо функції печінки, нирок та крові (тромбоцитопенія, лейкопенія та еозинофілія). Ниркова недостатність У пацієнтів з тяжкою нирковою недостатністю та у пацієнтів, які перебувають на гемодіалізі або перитонеальному діалізі, доза препарату Супракс® Солютаб® має бути відповідним чином зменшена (див. розділ «Спосіб застосування та дози»). **Анемія.** Після застосування цефалоспоринів були описані випадки виникнення гемолітичної анемії, в тому числі тяжкі випадки з летальним наслідком. Також повідомлялося, що мали місце повторні випадки виникнення гемолітичної анемії після застосування цефалоспоринів у пацієнтів, у яких раніше виникала гемолітична анемія після першого введення цефалоспоринів, включаючи цефіксим. Супракс® Солютаб® містить барвник оранжево-жовтий S (E 110), що може спричиняти розвиток алергічних реакцій. **Застосування у період вагітності або годування груддю.** У період вагітності або годування груддю препарат слід застосовувати у разі крайньої необхідності під наглядом лікаря. Відсутні дані щодо ембріотоксичності, проте в якості запобіжного заходу слід уникати застосування лікарського засобу в I триместрі вагітності. Невідомо, чи проникає цефіксим у грудне молоко. **Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами.** Застосування лікарського засобу Супракс® Солютаб® не впливає на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або роботі з іншими механізмами. У разі виникнення запаморочення слід уникати керування автотранспортом або роботи з іншими механізмами. **Спосіб застосування та дози.** Дорослим і дітям віком від 12 років добова доза становить 400 мг за 1 або 2 прийоми. Таблетку можна проковтнути цілою, запиваючи достатньою кількістю води, або розчинити у воді і випити отриманий розчин одразу після приготування. Препарат можна приймати незалежно від прийому їжі. Таблетку можна розділити на 2 дози. Тривалість лікування залежить від характеру перебігу захворювання і виду інфекції. Після зникнення симптомів інфекції та/або гарячки доцільно продовжувати прийом препарату протягом щонайменше 48-72 годин. З метою запобігання ускладненням застосування цефіксиму при лікуванні інфекцій верхніх дихальних шляхів або сечовивідних шляхів зазвичай продовжується 5-10 днів, а при інфекціях нижніх дихальних шляхів — протягом 10-14 днів. Лікування запалення середнього вуха зазвичай триває 10-14 днів. При інфекціях, спричинених бета-гемолітичним стрептококом групи А, з метою запобігання виникнення пізніх ускладнень (гострого суглобового ревматизму, гломерулонефриту) лікування повинно тривати не менше 10 днів. При неускладнених інфекціях нижніх сечових шляхів у жінок препарат можна застосовувати протягом 1-3 днів. Пацієнтам з нирковою недостатністю препарат варто призначати з обережністю; при кліренсі креатиніну < 20 мл/хв необхідне зменшення добової дози препарату до 200 мг. Для пацієнтів літнього віку немає застережень щодо дозування, пов'язаних з віком. **Діти.** Супракс® Солютаб® у формі таблеток, що диспергуються, застосовувати дітям віком від 12 років (для дітей меншого віку рекомендується прийом суспензії для точного дозування). **Передозування.** У здорових добровольців було показано, що в дозах до 2 г на добу препарат має такий самий профіль безпеки, як і при застосуванні рекомендованих терапевтичних доз. **Лікування:** промивання шлунка; симптоматична і підтримуюча терапія. Гемодіаліз і перитонеальний діаліз неефективні. Немає специфічного антитоду. **Побічні реакції.** При застосуванні цефалоспоринів найчастіше відзначаються шлунково-кишкові порушення, реакції гіперчутливості відзначаються рідко. Реакції гіперчутливості частіше відзначаються у пацієнтів, в яких уже відзначалися реакції гіперчутливості, та у пацієнтів із наявністю в анамнезі алергії, сіноїї гарячки, кропив'янки, бронхіальної астми з алергічним компонентом. При застосуванні цефіксиму рідко виникали наступні побічні реакції: з боку шлунково-кишкового тракту: глосит, нудота, блювання, печія, біль у животі, діарея, порушення травлення, кандидоз слизової оболонки рота, стоматит, метеоризм. Перехід на прийом 200 мг 2 рази на добу може полегшити діарею. Тяжка, тривала діарея асоціюється з прийомом деяких класів антибіотиків. У такому випадку слід провести діагностику псевдомембранозного коліту. Якщо даний діагноз підтверджується колоноскопією, застосування будь-яких антибіотиків слід негайно припинити і призначити пероральний прийом ванкомицину. Протипоказано застосовувати лікарські засоби, які знижують перистальтику кишечника; з боку імунної системи: реакції, що нагадують сироваткову хворобу, анафілаксія, артралгія та медикаментозна гарячка, інтерстиціальний нефрит; з боку системи крові: транзиторна лейкопенія, агранулоцитоз, панцитопенія, транзиторна нейтропенія, гранулоцитопенія, тромбоцитопенія, еозинофілія. У пацієнтів, які застосовували цефалоспорины, також відзначалися випадки гемолітичної анемії. Відзначалися ізольовані випадки порушення згортання крові; з боку печінки: жовтяниця, транзиторне підвищення рівня трансамінз (АСТ, АЛТ), лужної фосфатази, загального білірубину, ізольовані випадки гепатиту; з боку сечовидільної системи: транзиторне підвищення рівня сечовини та креатиніну в сироватці крові; з боку органів дихання: задишка; з боку шкіри: кропив'янка, шкірні висипання, свербіж шкіри, мультиформна еритема, синдром Стивенса-Джонсона, токсичний епідермальний некроліз, синдром медикаментозних висипань з еозинофілією та системними проявами (DRESS); з боку нервової системи: головний біль, запаморочення, дисфорія; з боку органів слуху та вестибулярного апарату: втрата слуху; загальні порушення: підвищення температури тіла, набряк обличчя; інші: анорексія, вагітні, спричинений Candida, генітальний свербіж. **Термін придатності.** 3 роки. **Умови зберігання.** Зберігати при температурі не вище 25 °С у недоступному для дітей місці. **Упаковка.** По 1 або 5, або 7 таблеток, що диспергуються, у блістері; по 1 (1 або 5, або 7 таблеток) та 2 (5 таблеток) блістери разом з інструкцією для медичного застосування в картонній коробці. **Категорія відпуску.** За рецептом. **Виробник.** А. Менаріні Меньюфактуринг Лоджистикс енд Сервіс С.р.л., Італія. Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності. Віа ді Скандічі 37, 50143 Флоренція (ФІ), Італія. **Заявник.** Астеллас Фарма Юроп Б.В., Нідерланди. **Місцезнаходження заявника.** Сильвіуссвег, 62, 2333 ВЕ Лейден, Нідерланди. Представництво в Україні: 04050, м. Київ, вул. Пимоненка, 13, корп. 7-В, оф. 41. У випадку виникнення побічних ефектів просимо направляти інформацію до представництва Астеллас Фарма Юроп Б.В. на адресу: 04050, м. Київ, вул. Пимоненка, 13, корп. 7-В, офіс 41, тел.: 044-490-68-25, факс: 044-490-68-26. **Дата останнього перегляду 22.11.2016.**

Інформація для фахівців охорони здоров'я. Існують протипоказання. Перед призначенням необхідно ознайомитися з повною інструкцією для медичного застосування, що затверджена МОЗ України на <http://www.drlez.com.kiev.ua>
ТОВ «Астеллас Фарма» 04050, м. Київ, вул. М. Пимоненка, 13, корп. 7В, оф. 7В/41, тел./факс +38 044 490 68 25

Тактика вибору схеми антибактеріальної терапії ускладнених інфекцій сечових шляхів

Ні для кого не секрет, що антибактеріальна терапія сьогодні переживає досить складні часи. Це пов'язано із вкрай актуальною проблемою зростання антибіотикорезистентності, утворенням бактеріальних плівок, широким поширенням атипичних патогенів, відсутністю розробок нових класів антибіотиків тощо. Зрозуміло, що й сучасну урологію не оминули перелічені проблеми. Якими ж мають бути шляхи оптимізації антибактеріальної терапії інфекцій сечових шляхів, на думку провідних світових фахівців?

Широке впровадження високотехнологічних оперативних втручань у практичну урологію, поширення та розвиток ендоурологічних технік, повсюдне застосування дренажів, сфінктерів, протезів нерідко призводять до розвитку інфекції чужорідного тіла, протезної та біоплівкової інфекції, нівелюючи в багатьох випадках результати складної операції. Якщо додати до цього проблему зростання резистентності патогенної флори до всіх класів антибіотиків, що застосовуються в урології, то стає зрозуміло, що часи, коли призначення схеми протимікробної терапії сечових шляхів було простим завданням, давно минули. Не секрет, що, незважаючи на наявність в аптеках великої кількості антибактеріальних препаратів, сучасна фармацевтична промисловість не може представити принципово нових молекул антибіотиків. Відтак надзвичайно важливо вживати заходів для оптимізації режиму й доз препаратів, які давно довели свою ефективність і успішно застосовуються. Прикладом антибактеріального препарату з широкими можливостями є левофлоксацин. Незважаючи на те що цей антибіотик має неофіційну назву «респіраторного» фторхінолону, проте його широко використовують саме в урологічній практиці. Про які ж нові тенденції та сучасні можливості застосування левофлоксацину в терапії інфекцій сечових шляхів (ІСШ) можна говорити сьогодні?

По-перше, згадаймо, які властивості забезпечили левофлоксацину гідне місце серед призначень урологів усього світу. Препарат — оптично активний лівообертаючий рацемат фторхінолону офлоксацину, причому антибактеріальну активність відкритого раніше офлоксацину визначає саме левофлоксацин. За фармакокінетичними властивостями левофлоксацин має низку позитивних переваг порівняно з іншими фторхінолонами — як із першими препаратами цієї групи, наприклад пефлоксацином, норфлоксацином, так і сучасними представниками групи, як-от спарфлоксацин, моксифлоксацин, гатифлоксацин, геміфлоксацин. По-перше, абсолютна біодоступність препарату (85-99%) майже не залежить від способу прийому (перорального чи парентерального), що забезпечило широке застосування саме таблетованих форм антибіотика (D.N. Fish, A.W. Chow, 1997; С.Д. Дорофеев, С.С. Красняк, 2012). По-друге, стійка концентрація препарату в крові після прийому усередину досягається через 48 год після добової дози 500 або 750 мг за умови введення левофлоксацину 1 р/добу. Максимальна й кінцева концентрації левофлоксацину в плазмі крові після одноразового або повторних введень усередину 1 р/добу становлять при дозі 500 мг 5,7 і 0,5 мкг/мл і при дозі 750 мг — 8,6 і 1,1 мкг/мл відповідно. Значущих змін усмоктування й, відповідно, клінічної ефективності не відзначається у разі прийому левофлоксацину під час їжі (S.C. Chien et al., 1998). Це забезпечує зручну схему прийому препарату, що формує високий рівень комплаєнсу до лікування у пацієнтів. По-третє, модель активності левофлоксацину характеризується «дозозалежним клінінгом», тобто дія на збудників залежить від концентрації препарату в крові, яку визначають за співвідношенням C_{max}/MIC , де MIC — мінімальна інгібуюча концентрація. За цієї моделі активності необхідно призначати великі дози левофлоксацину 1 р/добу. В такому разі досягається високий рівень концентрації препарату й водночас не створюється його токсична концентрація. Саме ця особливість дає змогу використовувати диференційний підхід до дозування, призначаючи 500 чи 750 мг препарату на добу (F. Scaglione, L. Paraboni, 2006). Останнє дозування є ефективним за більшості інфекцій урогенітального тракту (навіть рецидивуючих та ускладнених), залишаючись при цьому абсолютно безпечним для пацієнта. Перераховані відмінності належать до класу фармакокінетичних, проте левофлоксацин має й цілу низку фармакодинамічних переваг. Як представник фторхінолонів левофлоксацин справляє бактерицидну дію завдяки інгібуванню ферментів класу топоізомераз — ДНК-гірази й топоізомераз IV. Це порушує суперспіралізацію та зшивання розривів ДНК, пригнічує синтез ДНК, спричиняючи глибокі морфологічні зміни в цитоплазмі, клітинній стінці й мембранах патогенів (С.Д. Дорофеев, С.С. Красняк, 2012). Препарат характеризується широким

спектром антимікробної активності, впливаючи на грам-негативні та грампозитивні бактерії, а також на такі внутрішньоклітинні мікроорганізми, як *E. coli*, *Salmonella* spp., *Shigella* spp., *Klebsiella* spp., *Proteus* spp., *Pseudomonas* spp., *Enterobacter* spp., *Serratia* spp., *Citrobacter* spp., *Hafnia* spp., *Yersinia* spp., *Staphylococcus* spp., *Streptococcus* spp., *Neisseria* spp., *Haemophilus influenzae*, *Brucella* spp., *Vibrio* spp., *Providencia* spp., *Chlamydia* spp., *Campylobacter* spp., *Aeromonas* spp., *Plesiomonas* spp. Крім того, левофлоксацин ефективний щодо патогенів, які продукують β -лактамази, у тому числі неферментуючих бактерій — збудників нозокоміальної інфекції, а також атипичних мікроорганізмів (*Chlamydia pneumoniae*, *Chlamydia trachomatis*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Legionella pneumophila*, *Ureaplasma*). До нього також чутливі такі збудники, як мікобактерії, *Helicobacter pylori*, анаероби (М. Малей, 2015). У сучасних умовах неабияк важливим фактом є те, що резистентність уropatогенів до левофлоксацину, пов'язана зі спонтанними мутаціями, *in vitro* зустрічається порівняно рідко. Незважаючи на наявність перехресної стійкості між левофлоксацином та іншими фторхінолонами, деякі мікроорганізми, стійкі до хінолонів, можуть виявитися чутливими до левофлоксацину. Цей факт дає змогу призначати левофлоксацин пацієнтам, які мають ускладнені інфекції сечовивідних шляхів (ІСШ) та анамнез лікування іншими антибіотиками.

Аналіз наукових публікацій літературних джерел, присвячених дослідженням ефективності й переносимості левофлоксацину в лікуванні ІСШ, допомагає чітко уявити відмінності цього препарату від інших антибактеріальних засобів. Зокрема, S.R. Strote і H.A. Klausner (2009) в багатоцентровому рандомізованому подвійному сліпому контрольованому дослідженні порівнювали ефективність застосування левофлоксацину у високих дозах та ципрофлоксацину в стандартних дозах у терапії пацієнтів з ускладненими ІСШ і гострим пієлонефритом. У випробування залучили 506 хворих, яких поділили на дві групи: першій групі призначали ципрофлоксацин внутрішньовенно або перорально у дозі 400/500 мг 2 р/добу протягом 10 днів, друга група отримувала левофлоксацин у дозі 750 мг внутрішньовенно або перорально 1 р/добу упродовж 5 днів. Після завершення терапії частота ерадикації становила 88,3% для левофлоксацину та 86,7% для ципрофлоксацину. У підгрупі хворих на гострий пієлонефрит мікробіологічна ерадикація досягла 92,5% для левофлоксацину і 93,4% — для ципрофлоксацину. Отримані результати свідчать про однакову ефективність навіть короткого курсу лікування левофлоксацином у збільшеній дозі порівняно з призначенням інших антибіотиків за традиційними схемами. Отже, призначення левофлоксацину у високій дозі (750 мг/добу) дало змогу скоротити терміни лікування таких пацієнтів у 2 рази. Крім того, одноразовий прийом препарату позитивно впливав на комплаєнтність терапії.

K.G. Naber і співавт. (2009) провели проспективне мультицентрове подвійне сліпе рандомізоване клінічне дослідження за участю 753 пацієнтів з ускладненою ІСШ або пієлонефритом, які отримували внутрішньовенно доріпеном у дозі 500 мг 3 р/добу або левофлоксацин у дозі 250 мг внутрішньовенно 1 р/добу. Через 3 дні терапії хворих обох груп було переведено на пероральний прийом левофлоксацину в дозі 250 мг 1 р/добу. Рівень клінічної ефективності, визначений під час візиту з контролю лікування, становив 95,1 і 90,2% в першій і другій групах відповідно, а показник мікробіологічної ефективності (у 545 мікробіологічно обстежених пацієнтів) — 82,1 і 83,4%. Отримані дані свідчать про однакову ефективність застосовуваних препаратів поряд зі значною економічною перевагою левофлоксацину. Керівник цієї авторитетної групи німецьких учених K.G. Naber здійснив відомий метааналіз (2009) із метою вивчення ефективності левофлоксацину в лікуванні бактеріального простатиту в чоловіків. Він проаналізував сучасні публікації, у яких було відзначено ефективність левофлоксацину в лікуванні бактеріальних ІСШ, зокрема хронічного простатиту. На підставі отриманих результатів професор

K.G. Naber дійшов таких висновків: високі дози левофлоксацину можуть бути більш вигідними для лікування хронічного бактеріального простатиту; цілком виправданим є збільшення звичайної рекомендованої дози 500 мг 1 р/добу — до 750 мг/добу. Збільшена до 750 мг добова доза левофлоксацину допомагає не тільки ефективно ерадикувати збудника, а й досягти цього в більш короткі терміни. Схожі висновки можна знайти в роботах V.R. Anderson, C.M. Perry (2008), J. Peterson і співавт. (2008) та ін. Цікавими також є результати нового дослідження Н. Ren і співавт. (2017), у ході якого порівнювали ефективність коротких курсів левофлоксацину в дозі 750 мг/добу й стандартних за тривалістю курсів левофлоксацину в дозі 500 мг/добу в лікуванні ускладнених ІСШ та гострого пієлонефриту. Це було проспективне відкрите рандомізоване контрольоване багатоцентрове клінічне випробування. Учасники були рандомізовані на 2 групи: короткої курсової терапії (левофлоксацин внутрішньовенно у дозі 750 мг/добу протягом 5 днів) або звичайної терапевтичної групи (внутрішньовенно/оральна схема: левофлоксацин у дозі 500 мг/добу протягом 7-14 днів). Клінічні, лабораторні та мікробіологічні результати оцінювали за параметрами ефективності й безпеки. Згідно з результатами було встановлено, що клінічна ефективність у першій групі (89,87%) не була нижчою, ніж у другій (89,31%). Рівні мікробіологічної ефективності також виявилися схожими (89,55 vs 86,30%; $p>0,05$). Суттєвих відмінностей між іншими параметрами, включаючи клінічні та мікробіологічні показники рецидивів, не встановлено. Частота схожих ефектів, а також побічних ефектів, пов'язаних із прийомом левофлоксацину, була подібною для першої (21,95%) та другої (23,03%) груп. Автори дослідження дійшли висновку, що в умовах однакового рівня безпеки перевагу слід віддавати більш високим дозам левофлоксацину (750 мг/добу), що дає змогу скоротити курс лікування, знизити його вартість, підвищити рівень комплаєнсу до лікування з боку хворих. Цей висновок цілком відповідає рекомендаціям Всесвітньої організації охорони здоров'я та збігається із думкою експертів з антимікробного захисту (B. Spellberg, 2016) щодо запобігання виникненню антибіотикорезистентності, які радять застосовувати достатні дози антибіотика в максимально короткі терміни.

Нешодавно в авторитетному британському виданні The New England journal of medicine була опублікована стаття A.J. Schaeffer і L.E. Nicolle (2016), яка містить розгорнуту характеристику сучасних методів консервативного лікування ІСШ із доведеною ефективністю у хворих чоловіків похилого віку. Автори наголошують, що левофлоксацин добре переноситься навіть такою складною групою хворих, що дає змогу рекомендувати його в дозах 500 і 750 мг як першу лінію терапії таких нозологій, як цистит, пієлонефрит, гострий та хронічний простатит. Безумовно, така рекомендація свідчить про безпечність використання левофлоксацину в дозі 750 мг/добу як коротким (5 днів), так і середньотривалим курсом (7-10 днів).

На вітчизняному фармацевтичному ринку левофлоксацин представлений доволі великою кількістю препаратів, більшість із яких, на жаль, є генериками сумнівного походження. Така ситуація стала можливою у зв'язку з тим, що в Україні під час реєстрації лікарського засобу виробникам не потрібно доводити його терапевтичну еквівалентність оригінальному препарату. У країнах Західної Європи і США ситуація кардинально відрізняється. Наприклад, у США препарат не зможе потрапити на полиці аптек без узгодження з Управлінням з контролю за якістю продуктів харчування та лікарських засобів (FDA), яке, у свою чергу, неможливе без проведення випробувань щодо ступеня еквівалентності генерика оригінальній молекулі. Результати цих випробувань представлені в так званій «Оранжевій книзі» (Orange book) і відкриті для громадськості (<http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/ob/default.cfm>). Кожний практикуючий лікар має змогу перевірити відповідність генеричного засобу оригінальному та зробити висновок щодо його якості. На жаль, генеричних препаратів левофлоксацину, терапевтична еквівалентність яких є доведеною, на ринку дуже мало. В Україні таким засобом є Леволет® (Dr. Reddy's) — достовірно терапевтично еквівалентний генерик, який, крім іншого, має у своїй лінійці зручне в лікуванні ІСШ дозування 750 мг.

Підготувала **Олександра Меркулова**

ЛЕВОЛЕТ 750_{мг}



Терапевтично еквівалентний оригінальному левофлоксацину^{1,2}



ВПЕВНЕНІСТЬ У РЕЗУЛЬТАТІ

Витяг з інструкції з медичного застосування препарату Леволет. **Склад:** діюча речовина: левофлоксацин; 1 таблетка, вкрита плівковою оболонкою, містить левофлоксацину 250 мг або 500 мг, або 750 мг у вигляді левофлоксацину напівгідрату. **Антибактеріальні засоби групи хінолонів. Фторхінолони. Код АТХ J01M A12. Показання.** Інфекції, спричинені чутливими до левофлоксацину мікроорганізмами: гострий синусит*, загострення хронічного бронхіту, нозокоміальна пневмонія*, негоспітальна пневмонія, ускладнені та неускладнені інфекції сечовидільного тракту (у тому числі пієлонефрит)*, ускладнені та неускладнені інфекції шкіри та м'яких тканин*, хронічний бактеріальний простатит. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до левофлоксацину, до інших хінолонів або до будь-якого іншого компонента препарату; епілепсія; пацієнти зі скаргами на побічні реакції з боку сухожилля після попереднього застосування хінолонів. Вагітність або період годування груддю. Дитячий вік. **Спосіб застосування та дози.** Таблетки приймати 1 раз на добу. Доза залежить від типу і тяжкості інфекції. Тривалість лікування залежить від перебігу хвороби. Рекомендовано продовжувати лікування прийнятими протягом 48-72 годин після нормалізації температури тіла або підтвердженого мікробіологічними тестами знищення збудників. Таблетки слід ковтати не розжовуючи, запиваючи достатньою кількістю рідини. Приймати таблетки можна як разом з їжею, так і в інший час. **Фармакокінетика.** Левофлоксацин характеризується широким спектром антибактеріальної дії. Бактерицидний ефект забезпечується внаслідок пригнічення левофлоксацином бактеріального ферменту ДНК-гірази, який належить до топоізомераз II типу. Результатом такого пригнічення є неможливість переходу бактеріальної ДНК зі стану «релаксації» у «надскручений» стан, що, у свою чергу, робить неможливим подальший поділ (розмноження) бактеріальних клітин. Спектр активності левофлоксацину включає грампозитивні і грамнегативні бактерії разом з неферментуючими бактеріями. Чутливі до препарату мікроорганізми: *Enterococcus faecalis*, *Staphylococcus aureus* methi-S, *Streptococci* group C, G, *Streptococcus agalactiae*, *Streptococcus pneumoniae* peni-I/S/R, *Streptococcus pyogenes*. Грамнегативні аероби: *Acinetobacter baumannii*, *Citrobacter freundii*, *Escherichia coli*, *Haemophilus influenzae* ampi-S/R, *Haemophilus parainfluenzae*, *Klebsiella pneumoniae*, *Moraxella catarrhalis* β+/β-, *Morganella morganii*, *Pasteurella multocida*, *Proteus mirabilis*, *Proteus vulgaris*, *Providencia rettgeri*, *Providencia stuartii*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Serratia marcescens*. Анаероби: *Bacteroides fragilis*, *Clostridium perfringens*, *Peptostreptococcus*. Інші: *Chlamydia pneumoniae*, *Chlamydia psittaci*, *Legionella pneumophila*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Ureaplasma*, *H.pylori*. Мікроорганізми, нечутливі до дії препарату: Грампозитивні аероби: *Staphylococcus aureus* methi-R, *Staphylococcus coagulase negative* methi-S(1). Подібно до інших фторхінолонів, левофлоксацин неактивний щодо спірохет. **Побічні реакції.** Свербіж та почервоніння шкіри, загальні реакції підвищеної чутливості (анафілактичні та анафіктоїдні) з такими ознаками, як кропив'янка, спазм бронхів і, можливо, тяжка ядуха, а також набряк шкіри та слизових оболонок (наприклад шкіри обличчя і слизової оболонки глотки), раптове зниження артеріального тиску та шок, подовження QT-інтервалу, підвищена чутливість до сонячного та ультрафіолетового проміння, висипання на шкірі і слизових оболонках, гіпергідроз, синдром Стивенса-Джонсона, токсичний епідермальний некроліз (синдром Лайелла), ексудативна мультиформна еритема. Загальні реакції підвищеної чутливості можуть з'явитися вже після першої дози та протягом кількох хвилин або годин після прийому. Нудота, діарея, здуття живота, запори, стоматит, відсутність апетиту, блювання, біль у животі, розлади травлення, панкреатит, діарея з домішками крові, яка інколи може бути ознакою запалення кишкової, у тому числі псевдомембранозного коліту. Гіперлікемія, гіпоглікемічна кома, зниження вмісту цукру в крові (гіпоглікемія). Головний біль, запаморочення/заклякання, сонливість, парестезія, тремтіння, неспокій, страх, судомні напади та сплутаність свідомості: розлади зору та слуху, порушення смакових відчуттів та нюху та інші. **Упаковка.** По 10 таблеток у блистері, по 1 блистеру у картонній коробці (таблетки 500 мг); По 5 або 10 таблеток у блистері, по 1 блистеру у картонній коробці (таблетки 750 мг). **Категорія відпуску.** За рецептом. PC UA/9474/01/03, наказ МОЗ №920 від 09.08.2017

1. Medical News Today. Generic Versions Of Antibiotic Levaquin (Levofloxacin) Approved By FDA. 21 June 2011 Режим доступу: <http://www.medicalnewstoday.com/articles/229081.php>

2. Як левофлоксацин виробництва "Dr. Reddy's" U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, Approved drug products with therapeutic equivalence evaluations 36th EDITION. 2016. Режим доступу: <http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/ob/default.cfm>. ANDA 076710

*Препарат Леволет у дозуванні 750 мг застосовують для лікування лише виділених зрочкою показань.

Під впевненістю у результаті мається на увазі бактеріцидна дія препарату на чутливі мікроорганізми. Зображення пілота у його робочому середовищі приведено як абстрактне зображення відповідного пацієнта.

За додатковою інформацією звертайтеся за адресою: ТОВ «Др.Редді» «Лабораторії», Столичне шосе, 103, оф. 11-А, м. Київ, Україна, 03131, тел. +380444923173

Інформація про лікарський засіб, призначена для медичних та фармацевтичних працівників. Перед призначенням ознайомтеся з повною інформацією про лікарський засіб в інструкції з медичного застосування.

Ожиріння і захворювання нирок

Ожиріння вже давно визнано всесвітньою епідемією. Згідно з прогнозами його поширеність упродовж найближчого десятиліття має зрости на 40%. Ожиріння негативно позначається на стані здоров'я хворих. Зокрема, у них існує ризик розвитку цукрового діабету (ЦД), серцево-судинних захворювань (ССЗ), а також хронічної хвороби нирок (ХХН). Високий індекс маси тіла (ІМТ) – один із найбільш значущих факторів ризику розвитку ХХН. В осіб з ожирінням у відповідь на збільшення метаболічних потреб надлишкової маси тіла розвивається компенсаторна гіперфільтрація. Збільшення внутрішньоклубочкового тиску може призвести до пошкодження нирок і підвищення ризику розвитку ХХН у віддаленому періоді. В останні роки частота розвитку гломерулопатії, асоційованої з ожирінням, зросла в 10 разів. Окрім того, доведено, що ожиріння – фактор ризику нефролітазу й низки злоякісних новоутворень, зокрема раку нирки (РН).

У 2014 році у світі у понад 600 млн дорослих осіб (віком від 18 років і старше) було встановлено наявність ожиріння. Це важливий фактор ризику ураження нирок, адже його наявність збільшує ймовірність виникнення таких важливих факторів розвитку ХХН, як ЦД і артеріальна гіпертензія (АГ), і безпосередньо впливає на розвиток ХХН і термінальної ниркової недостатності (ТНН). В осіб, що страждають на ожиріння, формується гіперфільтрація – очевидно, як компенсаторна реакція, що дає змогу забезпечити високі метаболічні потреби організму у разі збільшення маси тіла. Сприятливим моментом є те, що ожирінню, а також асоційованій із ним ХХН, можна запобігти. Проведення серед населення інформаційно-просвітницької роботи про ризики ожиріння та необхідність вести здоровий спосіб життя, у тому числі дотримання правильного режиму харчування й підвищення фізичної активності, відіграє надзвичайно важливу роль у профілактиці ожиріння й захворювань нирок.

За останні три десятиліття кількість дорослих осіб з надмірною вагою та ожирінням ($IMT \geq 25$ кг/м²) у всьому світі істотно зросла [1]. У 2013–2014 роках у США скоригована на вік поширеність ожиріння становила 35% серед чоловіків і 40,4% – з-поміж жінок [2]. Проблема ожиріння, на жаль, стосується і дітей. У США в 2011–2014 роках поширеність ожиріння серед дітей та підлітків віком 2–19 років становила 17%, а крайнього ступеня ожиріння – 5,8%. Зростання поширеності ожиріння – глобальна проблема [3, 4]. Науковці прогнозують, що в наступному десятилітті її показник у світі сягне 40%. У країнах із низьким і середнім рівнем доходу наразі спостерігається перехід від нормальної маси тіла до надлишкової ваги та ожиріння. Кілька десятиліть тому ця тенденція спостерігалась у деяких європейських країнах, а також у США [5]. На жаль, унаслідок зростання поширеності ожиріння у популяції почастішали випадки розвитку ССЗ і ХХН. Високий показник ІМТ наразі вважається одним із найбільш значущих чинників ризику розвитку ХХН.

Визначення ожиріння

Визначення ожиріння найчастіше ґрунтується на розрахунках показника ІМТ (тобто маси тіла, кг, поділеної на зріст у квадраті, м²). Значення ІМТ в інтервалі від 18,5 до 25 кг/м², згідно з визначенням Всесвітньої організації охорони здоров'я, вважається нормальною вагою, показник ІМТ у межах від 25 до 30 кг/м² рекомендовано розглядати як надмірну вагу, а ІМТ >30 кг/м² –

як ожиріння. Незважаючи на те що ІМТ легко розрахувати, цей показник не дає змогу оцінити характер розподілу жирової маси. Наприклад, в осіб із добре розвиненою мускулатурою або з переважно підшкірним розподілом жиру ІМТ може бути таким самим, як і в осіб із переважно інтраабдомінальним (вісцеральним) ожирінням. Високе значення ІМТ при вісцеральному ожирінні асоційоване з набагато вищим ризиком виникнення метаболічних порушень і ССЗ. Альтернативні показники більш точно характеризують надлишок вісцерального жиру. До них належать окружність талії (ОТ) і співвідношення об'ємів талії і стегон (ОТ/ОС) – >102 і >0,9 см у чоловіків та >88 і >0,8 см у жінок відповідно є додатковою ознакою вісцерального ожиріння. Показано, що для коректної класифікації ожиріння при ХХН критерій ОТ є важливішим за критерій ІМТ.

Зв'язок ожиріння з ХХН

У ході численних популяційних досліджень було встановлено асоціацію між показниками ожиріння та розвитком і прогресуванням ХХН. В осіб без захворювань нирок підвищення показника ІМТ було асоційоване з розвитком протеїнурії [6, 8, 9]. Більше того, згідно з даними численних великих популяційних досліджень, більш високі значення ІМТ виявилися пов'язаними зі зниженням розрахункової швидкості клубочкової фільтрації (ШКФ) [9, 10, 13], а також із швидкими темпами його подальшого падіння [14] і розвитком ТНН [15, 18]. У пацієнтів із фоновою ХХН підвищення значення ІМТ, ожиріння II ступеня і вище асоціювалося з більш швидким прогресуванням ХХН [19]. У кількох дослідженнях було здійснено оцінку взаємозв'язку між ХХН та абдомінальним ожирінням (діагностованим згідно із значенням ОТ і співвідношенням ОТ/ОС), а також описано асоціацію між більш високими значеннями ОТ й ОС та альбумінурією [20], зниженням ШКФ і розвитком ХХН [21] незалежно від показника ІМТ.

Збільшення кількості вісцеральної жирової тканини (ЖТ), яку вимірюють під час комп'ютерної томографії (КТ), асоційоване з більшою поширеністю альбумінурії в чоловіків [22]. Наявність незалежної від значення ІМТ асоціації між абдомінальним ожирінням та гіршими нирковими наслідками було описано в ході вивчення показників смертності в пацієнтів із ТНН [22], а також серед реципієнтів ниркового трансплантата [24]. Ці дані свідчать про безпосередній вплив надлишкової вісцеральної ЖТ на нирки. Взаємозв'язок між ожирінням і несприятливими нирковими наслідками зберігається навіть

після поправки на можливі фактори, що опосередковують серцево-судинні та метаболічні ефекти ожиріння, такі як високий артеріальний тиск (АТ) і ЦД. Це свідчить про те, що ожиріння може впливати на функцію нирок за допомогою механізмів, частково не пов'язаних із цими ускладненнями (рис. 1).

Негативний вплив ожиріння на нирки поширюється на інші ускладнення, такі як нефролітаз та злоякісні новоутворення нирок. Підвищення показника ІМТ асоційоване зі збільшенням поширеності нефролітазу [25–27]. Більш того, прибавка маси тіла з часом, як й більш високий вихідний показник ОТ, також асоційовані з вищим рівнем захворюваності на нефролітаз [27]. Встановлений зв'язок ожиріння з різними видами злоякісних новоутворень, зокрема із РН. У популяційному дослідженні за участю 5,24 млн жителів Великої Британії збільшення показника ІМТ на 5 кг/м² було пов'язане з підвищенням ризику виникнення РН на 25%, причому 10% усіх випадків РН припадали на осіб із надмірною вагою [28]. В іще одному масштабному дослідженні, присвяченому аналізу глобального впливу ожиріння на виникнення злоякісних новоутворень, було виявлено, що 17 і 26% усіх випадків розвитку

РН у чоловіків та жінок відповідно припадали на осіб із надлишковою масою тіла [29]. На підставі результатів метааналізу 221 дослідження, з яких 17 були присвячені безпосередньо РН, встановлено, що асоціація між ожирінням та РН виявилася стійкою як у чоловіків, так і у жінок у різних країнах світу. З-поміж усіх злоякісних новоутворень, які оцінювали в зазначеному метааналізі, РН посів третє місце за ступенем ризику, асоційованого з ожирінням (відносний ризик, ВР, при підвищенні показника ІМТ на 5 кг/м² – 1,24; 95% довірчий інтервал, ДІ, 1,20–1,28; $p < 0,0001$) [30].

Механізми, що лежать в основі впливу ожиріння на ХХН

Ожиріння призводить до цілої низки метаболічних порушень, що негативно впливають на нирки. Точні механізми, за допомогою яких ожиріння здатне призвести до розвитку ХХН, досі не встановлені. Сам факт, що в більшості осіб з ожирінням не розвивається ХХН і що близько 25% осіб з ожирінням вважаються «метаболічно здоровими», свідчить про те, що збільшення лише маси тіла недостатньо для індукції пошкодження нирок [31]. Деякі з несприятливих наслідків впливу ожиріння на нирки можуть бути результатом розвитку деяких коморбідних станів, таких як ЦД або АГ. Останні справляють безпосередній вплив на нирки, що пов'язаний з ендокринною активністю речовин, що продукуються адипоцитами, серед яких важлива роль належить адипонектину [32], лептину [33] і резистину [34] (рис. 1). У результаті запускається ціла низка процесів, зокрема запалення [35], оксидативний стрес [36], порушення метаболізму ліпідів [37], активація ренін-ангіотензин-альдостеронової

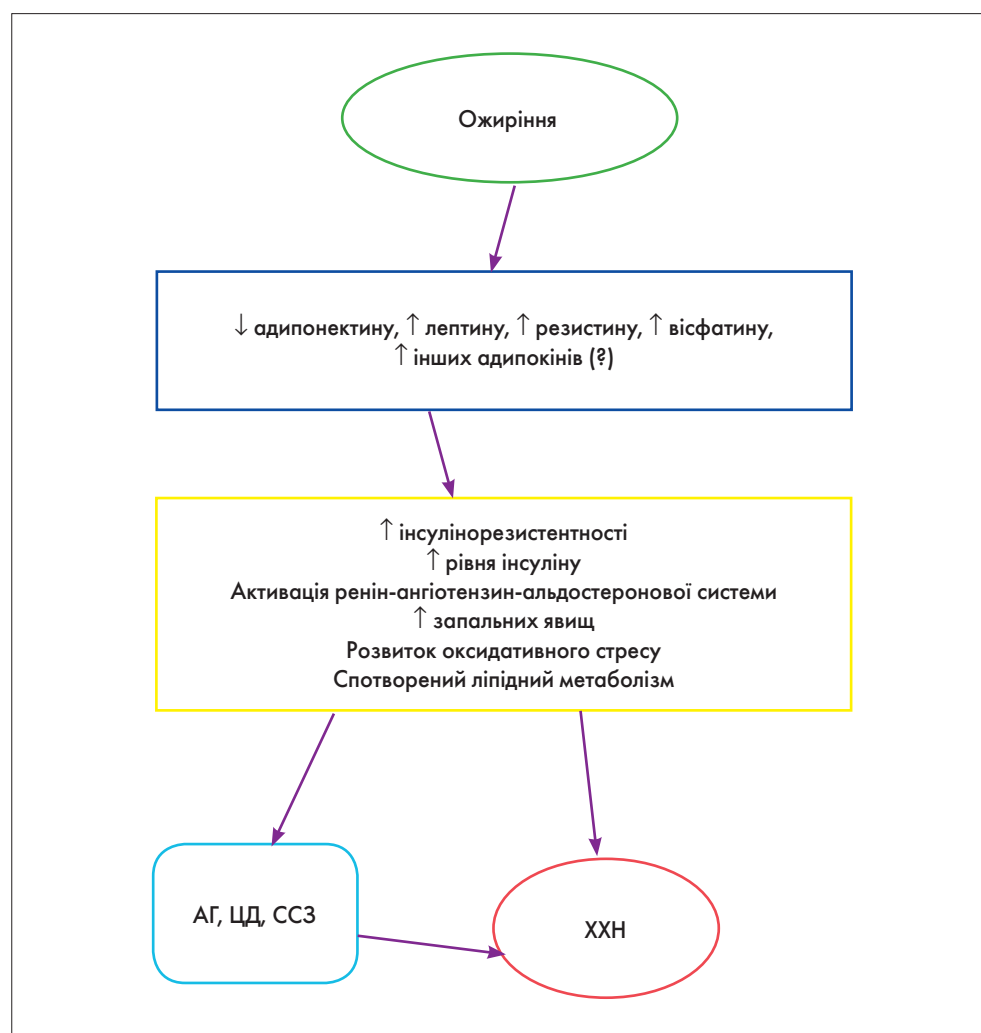


Рис. 1. Механізми впливу ожиріння на розвиток ХХН

системи [38], збільшення продукції інсуліну та формування інсулінорезистентності [39, 40].

Вищеописаний вплив призводить до розвитку специфічних патологічних змін у нирках [41] і може лежати в основі збільшення ризику розвитку ХХН. Патологічні зміни включають ектопічне накопичення ліпідів [42] і збільшення кількості жирових відкладень у нирковому синусі [43, 44], розвиток клубочкової гіпертензії та збільшення проникності клубочків унаслідок індукованих гіперфільтрацією пошкоджень гломерулярного фільтраційного бар'єра [45] і, врешті-решт, розвиток гломеруломегалії [46] і фокального або сегментарного гломерулосклерозу [41] (рис. 2). Частота розвитку так званої гломерулопатії, асоційованої з ожирінням (ГАО), упродовж 1986–2000 років зросла в 10 разів [41]. Необхідно зазначити, що ГАО часто поєднується з патологічними процесами, зумовленими іншими станами, зокрема з похилим віком, що призводить до більш вираженого ураження нирок у хворих із високим рівнем АТ [47] або у літніх пацієнтів [14, 39].

Ожиріння асоціюється з багатьма факторами ризику, що, у свою чергу, сприяють зростанню захворюваності й поширенню нефролітіазу. Більш висока маса тіла асоціюється з більш низьким значенням рН сечі та підвищеною екскрецією оксалатів [49], сечової кислоти, натрію та фосфатів [50]. Дієта, багата на білки і натрій, може сприяти закисленню сечі й зменшенню концентрації цитрату в ній, що також підвищує ризик конкрементоутворення. Інсулінорезистентність, характерна для ожиріння, може бути предиктором виникнення нефролітіазу [51], впливаючи на Na / H-транспорт у каналцях [52] та амоніогенез [53] і сприяючи підтримці кислої реакції сечі [54]. Погіршує картину той факт, що деякі методи зниження ваги швидше сприяють збільшенню, аніж зменшенню ризику конкрементоутворення. Наприклад, операції на шлунку можуть призвести до значного збільшення всмоктування оксалатів у кишечник і підвищення ризику виникнення нефролітіазу [55].

Механізми, що лежать в основі збільшення ризику РН, який спостерігається в осіб з ожирінням, наразі вивчені недостатньо. Стимулювати зростання різних типів пухлинних клітин здатні інсулінорезистентність із подальшою хронічною гіперінсулінемією, збільшенням продукції інсуліноподібного фактора росту, а також численні вторинні гуморальні ефекти [56]. Останнім часом як додатковий ендокринний вплив ЖТ [57] почали розглядати її вплив на імунітет [58] і формування запального оточення, що чинять комплексну дію на механізми канцерогенезу [59, 60].

Ожиріння при пізніх стадіях ХХН

З огляду на вищезазначені докази несприятливого впливу ожиріння на різні патологічні процеси видається парадоксальним наявність стійкої асоціації ожиріння з більш низькою смертністю у пацієнтів із тяжкою ХХН і ТНН [62, 63]. Аналогічна «парадоксальна» асоціація також була описана в інших популяціях, наприклад у пацієнтів із застійною серцевою недостатністю [64], хронічним обструктивним захворюванням легень [65], ревматоїдним артритом [66] і навіть просто в осіб похилого віку [67]. Можливо, що деякий протекторний ефект високого ІМТ являє собою наслідок недосконалої

показника ІМТ як критерію ожиріння, оскільки не дає змогу відрізнити вплив ожиріння від впливу підвищеної нежирової маси. І справді, у дослідженнях, у ході яких вплив більшого значення ОТ і підвищеного показника ІМТ вивчали окремо, прямий взаємозв'язок ІМТ зі смертністю не спостерігався [22, 23]. Крім того, було показано, що як мінімум деякі позитивні ефекти, пов'язані з підвищеним показником ІМТ, пояснюються наявністю більш високої м'язової маси [63, 68]. Проте є докази, які свідчать, що збільшення кількості ЖТ, особливо підшкірної (невісцеральної), може бути асоційоване з кращими результатами у пацієнтів із ТНН [62]. Такі переваги справді можуть спостерігатися у пацієнтів із дуже низькою очікуваною тривалістю життя (як, наприклад, у більшості пацієнтів із ТНН). Зокрема, дослідження, у яких вивчали асоціацію ІМТ із виживанням при ТНН у різні терміни, продемонстрували різкий контраст між протекторними короткостроковими ефектами й несприятливими віддаленими наслідками підвищеного значення ІМТ [70]. Передбачається, що існує кілька переваг більш високої маси тіла, особливо в ослаблених осіб. До них належать кращий нутритивний статус, наявний, як правило, в осіб з ожирінням, що забезпечує кращі білково-енергетичні резерви у разі гострого захворювання, а також більш висока м'язова маса з більшим антиоксидантним потенціалом, зниженням циркулюючого актину й підвищенням вмісту гелісоліну в плазмі крові, що асоційоване з кращими результатами [69–71]. Іншими можливими перевагами ожиріння є більш стабільна гемодинаміка зі зменшенням вираженості відповіді на стрес і підвищена активність симпатичної та ренін-ангіотензинової системи; збільшення продукції ЖТ адипонектину й розчинної форми рецепторів фактора некрозу пухлини- α (ФНП- α), що нейтралізує небажані ефекти ФНП- α ; збільшення зв'язування циркулюючих ендотоксинів за рахунок підвищеного холестерину, як правило, характерного для ожиріння; секвестрація уремичних токсинів у ЖТ [72–76].

Потенціальні можливості лікування ожиріння

Авторитетні нефрологічні асоціації, серед яких Міжнародне товариство нефрології (International Society of Nephrology, ISN), Міжнародна федерація ниркових фондів (International Federation of the Kidney Foundation, IFKF), Європейська нефрологічна асоціація (European renal association, ERA-EDTA) та різні національні об'єднання закликають до проведення на популяційному рівні заходів із профілактики та лікування ХХН на ранній стадії. У США діє 10-річна цільова програма у сфері охорони здоров'я «Здорові люди – 2020» (Healthy People – 2020), що має на меті пропаганду здорового способу життя і проведення профілактики, спрямованої на запобігання розвитку ХХН та ожиріння. Першим кроком до розроблення необхідних заходів стало проведення опитування з метою виявлення хворих на ожиріння, зокрема осіб із високим ризиком ХХН (пацієнтів з ожирінням та АГ і/або ЦД), а також тих, хто не отримує лікування в повному обсязі. Під час опитування пацієнти були поінформовані про те, що вони підпадають під потенційний ризик розвитку ХХН. Пріоритетним для

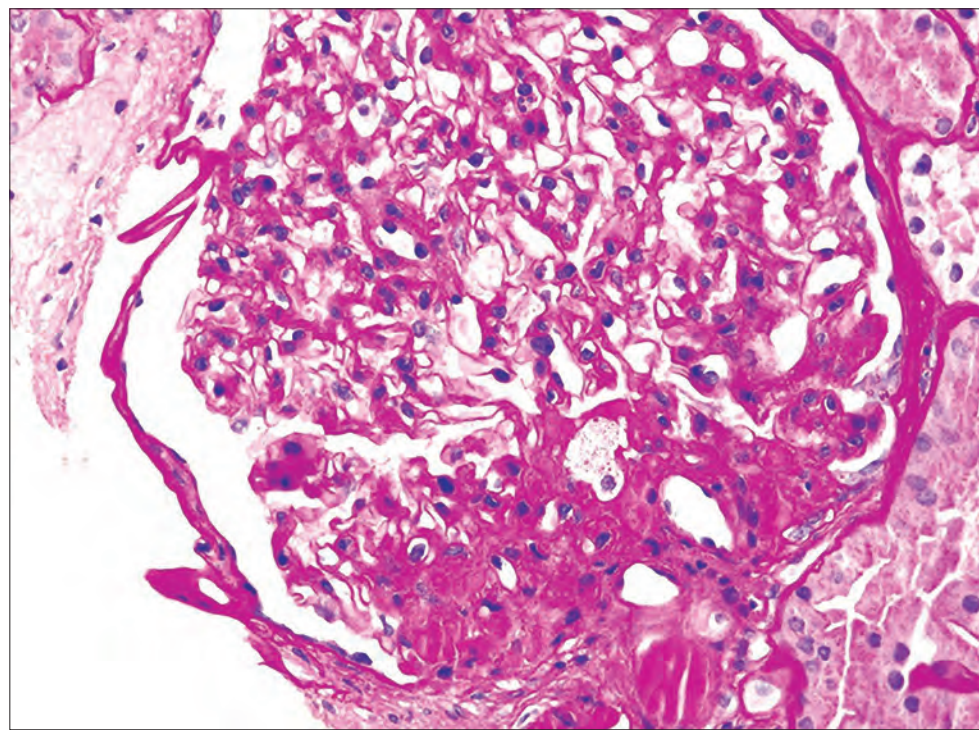


Рис. 2. Фокальний сегментарний гломерулосклероз на тлі гломеруломегалії, пов'язаної з ожирінням

визначення цілей і засобів модифікації ризику є накопичення доказів, що сучасні заходи, спрямовані на зниження ризику ХХН при ожирінні, ефективні й доступні. Необхідно документувати накопичені раніше знання про ризик виникнення ХХН і позитивний ефект заходів із первинної та вторинної профілактики ХХН в осіб з ожирінням. Також слід продовжувати нові дослідження у зазначеній популяції для заповнення прогалин у знаннях. Запровадження програм для моніторингу прогресування ХХН в осіб із виявленим підвищеним ризиком та оцінка ефективності вже діючих профілактичних програм – важливі складові стратегії ефективної профілактики ХХН у популяції.

Дослідження у метаболічно здорових осіб з ожирінням продемонстрували, що фенотип ожиріння, що не асоційований з метаболічними порушеннями як такими, є предиктором більш високого ризику розвитку ХХН [82], оскільки свідчить, що ожиріння саме по собі може викликати дисфункцію й пошкодження нирок навіть за відсутності ЦД або АГ. Показано, що у хворих на ЦД із надмірною вагою або у пацієнтів з ожирінням зміна способу життя, у тому числі обмеження калорійності їжі та збільшення фізичної активності, знижує ризик розвитку ХХН на 30% порівняно зі стандартним веденням, що ґрунтується лише на навчанні й підтримці в лікуванні ЦД, хоч і не впливає на частоту розвитку серцево-судинних подій [83]. Цей протекторний ефект частково був зумовлений зниженням маси тіла, зменшенням рівня глікозильованого гемоглобіну й систолічного АТ. При цьому жодних небажаних явищ з боку нирок відзначено не було [83]. У нещодавньому метааналізі, у якому порівнювали результати експериментальних досліджень у пацієнтів із ХХН та ожирінням, втручання, спрямовані на зниження маси тіла, демонстрували послідовне зниження АТ і зменшення ШКФ [81]. Ретельний ретроспективний аналіз дослідження РЕЙН показав, що нефропротекторний ефект інгібіторів ангіотензинперетворювального ферменту (АПФ) у пацієнтів із ХХН та протеїнурією був максимально виражений при ХХН з ожирінням і виявився мінімальним при ХХН із нормальним або низьким значенням ІМТ [84]. Слід зазначити, що окремим пацієнтам із ХХН і ТНН, у тому числі діалізним хворим, яких внесено у лист очікування

трансплантації, пропонується проведення бariatричних операцій [85–87]. Загалом ці експериментальні результати забезпечили докази позитивного ефекту зниження маси тіла і терапії інгібіторами АПФ при лікуванні ХХН в осіб з ожирінням. Результати деяких досліджень, що свідчать про позитивний вплив збільшення показника ІМТ на виживаність пацієнтів із ХХН, як і раніше, потребують пояснення [88]. Ці дані обмежують наші можливості щодо формування чітких рекомендацій стосовно користі й безпеки зниження маси тіла у пацієнтів із більш пізніми стадіями ХХН. Рекомендації щодо зміни способу життя з метою зниження маси тіла в осіб з ожирінням і ризиком розвитку ХХН або з ранньою стадією ХХН видаються виправданими, особливо рекомендації з контролю ЦД та АГ. З огляду на те, що вплив контролю за ожирінням на виникнення і прогресування ХХН важко відокремити від впливу на АГ і ЦД 2 типу, рекомендації зі зменшення маси тіла у невеликої кількості метаболічно здорових осіб з ожирінням без АГ залишаються, як і раніше, непідтвердженими. Всі ці міркування свідчать про те, що до лікування надмірної ваги та ожиріння у пацієнтів із пізніми стадіями ХХН або іншими значущими супутніми захворюваннями слід підходити обережно, з урахуванням очікуваних сприятливих ефектів і можливих наслідків зменшення маси тіла впродовж усього життя пацієнта.

Висновки

Загальносвітова епідемія ожиріння істотно впливає на населення усього світу. Захворювання нирок, зокрема ХХН, нефролітіаз і РН, належать до найбільш згубних наслідків ожиріння. Утім, існує великий перелік інших несприятливих наслідків, що призводять у результаті до значного зростання рівня захворюваності й смертельних наслідків, відтак – до збільшення витрат хворих та їхніх родин на лікування. Проведення на популяційному рівні заходів із контролю ожиріння запобігатимуть розвитку ХХН, а у разі її виникнення – уповільнюватимуть прогресування хвороби.

Список літератури знаходиться в редакції.
Rev. med. Chile, vol. 145 no. 3 Mar. 2017.

Реферативний переклад з англ.
Ірини Сиви

Исследование эффективности использования препарата Зиман для коррекции метаболизма половых гормонов при лечении вторичного гипогонадизма у мужчин

Вторичный гипогонадизм (ВГ) – патологическое состояние, обусловленное дефицитом или нарушениями действия тестостерона, недостаточное количество которого вызвано дисфункцией гипоталамуса или гипофиза. Нарушения действия тестостерона объясняются резистентностью тканей-мишеней к этому гормону и его метаболитам (дигидротестостерону), а также сбоями в его метаболизме [1-6].

Клиническая картина гипогонадизма зависит от возраста, в котором впервые возник дефицит тестостерона. И телосложение, и голос у больных ВГ нормальные, поскольку половое развитие у них проходило без каких-либо серьезных отклонений. В то же время больные жалуются на снижение полового влечения, импотенцию и бесплодие. Как правило, оволосение андрогензависимых зон (лица, лобка и подмышечных впадин) у таких пациентов скудное, мышечная масса снижена, яички маленькие и мягкие. Иногда отмечается гинекомастия, обусловленная увеличением отношения эстрадиол/тестостерон в сыворотке. При оценке роста волос в андрогензависимых зонах необходимо учитывать наследственность. Кроме того, некоторые мужчины бреются несколько раз в день. Оволосение может распространяться на всю грудь, спину и поясницу. Если у мужчины волосы на груди отсутствуют, а лобковое оволосение либо скудное, либо по женскому типу, следует заподозрить тяжелый длительный дефицит андрогенов. При умеренном дефиците андрогенов больной начинает реже бриться, а оволосение на теле нарушается не так явно.

Назначение комплексной терапии возможно только после тщательного обследования пациента: изучения жалоб, анамнеза, морфологического, биохимического и иммунологического анализа, цитологического исследования секрета предстательной железы, определения

уровней гонадотропинов и половых стероидов, исключения скрытого инфекционного процесса.

Лечение ВГ

Лечение пациентов с ВГ целесообразно начинать со стимулирующих препаратов, а не с гормонозаместительной терапии.

Несмотря на то что в сексопатологии и андрологии гормоноредуцированная терапия занимает ведущее место [6-8], ее применение должно основываться на следующих принципах:

1. Назначение гормонозаместительной терапии считается обоснованным лишь при наличии эндокринных нарушений.
2. Необходима предварительная санация органов, в которых происходит обмен андрогенов (печень, предстательная железа).
3. Начальная коррекция гормональных нарушений проводится негормональными средствами, например витаминами. Витамин Е – стимулятор гипоталамо-гипофизарной системы; витамин С – активатор синтеза стероидных гормонов – половых, кортикостероидов. Кроме того, витамин С необходим для нормального обмена некоторых незаменимых аминокислот – фенилаланина и тирозина, которые служат субстратом для построения не только катехоламинов, но и гормонов щитовидной железы. Витамин А стимулирует клеточную регенерацию яичка. Витамины группы В – важнейшие активаторы окислительно-восстановительных процессов, принимающих участие в синтезе

ферментов, катализирующих метаболические процессы в целом и метаболизм гормонов в частности. Таким образом, применение витаминных препаратов при эндокринных сдвигах у андрологических больных предшествует стимулирующему принципу гормонотерапии.

4. Как уже отмечалось, гормонотерапию всегда следует начинать со стимуляции, но при условии удовлетворительной резервной функции яичек (хориогониновая проба). Для этого назначаются препараты гонадотропинов или малые дозы половых гормонов.

5. Проведение заместительной гормонотерапии показано лишь при резко выраженной недостаточности эндокринных желез со сниженной или отсутствующей резервной функцией яичек.

6. Необходим индивидуальный подход с учетом степени эндокринных нарушений, длительности заболевания, возраста, состояния других желез внутренней секреции, индивидуальной переносимости препаратов и резистентности к ним.

7. Необходим строгий клинико-лабораторный контроль результатов гормонотерапии.

Выбор лекарственных средств должен быть сугубо индивидуальным, с учетом этиологии и патогенеза болезни конкретного пациента, недопустимо пользоваться какими-то стандартными схемами.

Все основные негормональные вещества, а также методы нелекарственного воздействия, оказывающие корректирующее влияние на концентрацию гормонов в крови, можно дифференцировать на несколько основных групп:

1. Общеукрепляющие средства из группы адаптогенов растительного и животного происхождения: женьшень, китайский лимонник, родиола розовая (золотой корень), левзея (маралий корень), элеутерококк, пантокрин и др.
2. Витамины и витаминные комплексы: водорастворимые – В₁, В₂, РР, кислота пантотеновая, В₆, кислота фолиевая, В₁₂, холина хлорид, аскорбиновая кислота – С, Р и U; жирорастворимые – А, D, E, K.
3. Вещества, влияющие на микроциркуляцию и сосудистый тонус половых органов (иохимбин, пентоксифиллин и другие).
4. Препараты, стимулирующие центральную и периферическую нервную систему (кофеин, катехоламины, ингибиторы моноаминоксидазы и др.).
5. Метаболиты и ферменты, регулирующие обмен веществ (аденозинтрифосфорная кислота, креатин-фосфат, глюкоза, карнитин, мельдоний, инозин, оротат калия и др.).
6. Продукты пчеловодства (мед, перга, маточное молочко, цветочная пыльца, препараты меда с адаптогенами и другими биологически активными веществами – БАВ).



И.И. Горпиченко



Ю.Н. Гурженко

7. БАВ из морепродуктов (трепанги, морской гребешок, крабы, креветки, осьминоги, икра морского ежа, морская капуста, красная и черная икра и др.).

8. Регулярное и полноценное питание.

9. Нелекарственные воздействия (иглоукалывание, точечный массаж).

Все вышеперечисленное способствует регулированию функционального состояния нервной и эндокринной систем, обмена веществ, усиливает микроциркуляцию в половых органах и повышает либидо.

В последние годы все большую популярность у врачей и пациентов приобретают препараты на растительной основе. Это вызвано рядом причин, в числе которых: неудовлетворительный ответ на стандартную терапию; участвовавшие случаи ятрогенных осложнений; нарастающие по частоте и тяжести аллергические реакции на фоне применения многих синтетических лекарственных препаратов. В то же время препараты на основе лекарственных растений малотоксичны, что дает возможность проведения длительного курса терапии без серьезных побочных явлений.

Среди этой группы препаратов особого внимания заслуживает, по данным многих исследователей, препарат Зиман. Он содержит специально разработанный комплекс витаминов и минералов для мужчин, который называется «МВР комплекс».

Фармакологические свойства обусловлены составными компонентами препарата.

Цинк усиливает процессы регенерации и репарации.

Магний – кофактор ряда важнейших ферментов углеводно-фосфорного и энергетического обмена; участвует в превращении глюкозы в энергию; способствует эффективному функционированию нервной системы и мышц; помогает преодолевать стресс и депрессию; является активатором обмена веществ, входящим в состав более чем 300 различных ферментов; участвует в синтезе белка, метаболизме витамина С, кальция, калия, натрия и фосфора.

Магний способствует расслаблению мышц и эффективно предотвращает мышечные судороги.

Цинк и магний имеют жизненно важное значение для поддержания мышечной силы и выносливости, корректирование дефицита цинка и магния уменьшает мышечные повреждения и выраженность спазмов, увеличивает силу и объем мышц.

L-карнитин и тартрат L-карнитина способствуют транспорту жирных кислот внутрь митохондрий, усиливают процессы энергообразования. Имеются сведения, что карнитин стимулирует внешнесекреторную функцию поджелудочной железы, активирует сперматогенез и тестостеронгенез. L-карнитин биологически синтезируется в организме из аминокислот лизина или метионина.



Селенметиониновый комплекс обладает эффектом активации клеточного и гуморального иммунитета, антиоксидантной защиты клеточных мембран.

Витамин В₁ (тиамин) — играет важную роль в метаболизме нервной ткани. Его недостаточность приводит к патологическим изменениям в нервной, сердечно-сосудистой и пищеварительной системах.

Витамин В₂ (рибофлавин) — входит в состав флавиновых коферментов, принимая участие в окислительно-восстановительных процессах и цикле Кребса. Его недостаточность проявляется слабостью, повышенной утомляемостью и склонностью к простудным заболеваниям.

Витамин В₆ (пиридоксин) — задействован в регуляции белкового, углеводного и липидного обмена, биосинтезе гемма и биогенных аминов, гормонов щитовидной железы и других биологически активных соединений.

Биотин — способствует усвоению тканями ионов бикарбоната, активирует реакции карбоксилирования и транскарбоксилирования.

Никотинамид — влияет на энергетический обмен клеток, участвует в процессах тканевого дыхания, нормализует работу печени.

Препарат Зиман обладает рядом выраженных эффектов:

- Повышает уровень свободного тестостерона.
- Увеличивает мышечную силу.
- Усиливает либидо.
- Восстанавливает эректильную функцию.
- Улучшает процесс сперматогенеза.
- Обеспечивает благоприятный результат при заболеваниях предстательной железы.
- Улучшает общее самочувствие.

Способ применения и дозы

Принимают по 1-3 капсулы в день, на ночь, запивая водой. Курс приема — минимум 1 мес, можно повторять 2-3 раза в год. Не принимать с препаратами кальция и молочными продуктами. Препарат не содержит консерванты, растворители на основе хлора и другие искусственные добавки.

Побочные действия. При использовании согласно инструкции нежелательных явлений и побочных действий не выявлено.

Противопоказания. Индивидуальная непереносимость компонентов препарата.

Взаимодействия с другими лекарственными средствами. Случаи несовместимости с другими лекарственными средствами не зарегистрированы.

Форма выпуска. Три блистера по 10 капсул в каждом. Блистеры упакованы в герметическую упаковку, помещенную в картонную пачку.

Механизмы действия Зимана обеспечиваются совокупным действием всех составляющих препарата.

Материалы и методы

В клинике сексопатологии и андрологии ГУ «Институт урологии НАМН Украины» проведено исследование

Таблица. Результаты гормональных исследований сыворотки крови в динамике при курсовом применении препарата Зиман у пациентов с ВГ			
Показатели	Контроль	До лечения n=33	После лечения n=33
Тестостерон (нмоль/л)	n=17 21,8±2,1	4,6±0,3 p<0,01	6,8±0,6 p<0,01
Лютеинизирующий гормон (МЕ/л)	n=17 8,9±0,6	4,0±0,3 p<0,5	3,8±0,3 p<0,01
Фолликулостимулирующий гормон (МЕ/л)	n=17 3,7±0,3	5,8±0,4 p<0,05	5,6±0,3 p<0,05
Эстрадиол (пмоль/л)	40-161	111,8±13,4 p<0,05	92,2±10,3 p<0,05
Примечание. p – достоверная разница в сравнении со здоровыми добровольцами.			

эффективности препарата Зиман в терапии мужчин, больных ВГ. Ставилась цель изучить влияние исследуемого препарата на состояние гормональной функции мужчин, а также оценить степень их удовлетворенности лечением.

В исследовании приняли участие 33 пациента в возрасте от 48 до 62 лет (средний возраст 52,4±3,7 года) и давностью заболевания от 1 года до 11 лет.

Все пациенты прошли клинико-лабораторное обследование в динамике — в начале исследования и спустя 1 мес после окончания курса лечения. Больные принимали по 2 капсулы препарата Зиман 1 р/день на протяжении 3 мес в виде монотерапии.

Клиническое обследование включало осмотр пациента, оценку степени выраженности ВГ и результатов лабораторных тестов (половые и гонадотропные гормоны крови).

Результаты

В ходе изучения гормональных показателей в крови пациентов до и после лечения получены следующие результаты (табл.).

При использовании препарата Зиман у больных отмечалась незначительная

тенденция к увеличению содержания тестостерона на 47,8% в сыворотке периферической крови, что не достигает достоверных величин по сравнению со здоровыми добровольцами из контрольной группы. По мнению авторов исследования, необходимо продлить курс лечения с применением препарата Зиман до 3 мес. Кроме того, следует отметить уменьшение содержания эстрадиола в периферической крови на 17,5%. На содержание лютеинизирующего и фолликулостимулирующего гормонов препарат Зиман значимого влияния при ВГ не оказывает.

Таким образом, препарат Зиман является эффективным средством при лечении больных ВГ. Он хорошо переносится пациентами и может быть использован в качестве не только дополнительного средства в комплексном лечении заболевания, но и, в более высокой дозировке, как эффективный препарат выбора в монотерапии.

Литература

1. Клінічна сексологія та андрологія / За ред. О.Ф. Возіанова, І.І. Горпинченка. — К.: Здоров'я, 1996. — 536 с.
2. Вартапетов Б.А., Демченко А.Н. Предстательная железа и возрастные нарушения половой деятельности. — К.: Здоров'я, 1975. — 214 с.
3. Гладкова А.Н. Гормональная регуляция мужского сексуального поведения. — Харьков, 1998. — 18 с.
4. Горпинченко И.И. Геронтологическая сексопатология. — К.: Здоров'я, 1994.
5. Горпинченко И.И. Мужской климакс. Заместительная терапия препаратом Провирон. — Мужское здоровье. — 2002. — № 2. — С. 24-29.
6. Горпинченко И.И., Имшинская Л.П. Гормонотерапия половых расстройств у мужчин и другие методы медикаментозного лечения. — К.: Комполис, 2001. — 48 с.
7. Имшинская Л.П. Мужской климакс // Сексопатология и андрология. — К., 1995. — Вып. 2. — С. 58-71.
8. Сапсай В.И., Имшинская Л.П., Сапсай А.В. Мужское бесплодие / Под ред. проф. И.И. Горпинченко. — К.: Аврора плюс, 2005. — 87 с.

ОПЕРАТИВНО ПРО ГОЛОВНЕ

НОВОСТИ FDA

FDA одобрило первый препарат для лечения пациентов с редким заболеванием крови

6 ноября Управление по контролю за качеством продуктов питания и лекарственных средств США (U.S. Food and Drug Administration – FDA) одобрило расширение показаний к применению препарата Зелбораф (вемурафениб) для лечения взрослых пациентов с болезнью Эрдгейма-Честера (БЭЧ) – редким видом рака крови. Препарат показан для терапии пациентов, у которых раковые клетки имеют специфическую генетическую мутацию BRAF V600. Это первое лекарственное средство, одобренное FDA для лечения БЭЧ.

БЭЧ – это медленно развивающийся рак крови, полиостозный склерозирующий гистиоцитоз клеток, который характеризуется ненормальным разрастанием лейкоцитов особого типа – гистиоцитов. Избыток последних может приводить к тому, что опухоль проникает в органы и ткани по всему телу, включая сердце, легкие, мозг и др. Для пациентов с БЭЧ характерно обширное поражение костей. Болезнь преимущественно диагностируется у лиц среднего возраста. Всего в мире насчитывается 600-700 пациентов с данной патологией, из них около 54% имеют генетическую мутацию BRAF V600. Продолжительность жизни пациентов с БЭЧ очень ограничена.

Зелбораф (вемурафениб) представляет собой ингибитор киназы, блокирующий определенные ферменты, отвечающие за рост клеток. Эффективность препарата оценивалась в клиническом исследовании с участием 22 больных БЭЧ с мутацией BRAF-V600. У 11 (50%) пациентов был получен частичный ответ, у 1 (4,5%) участника зафиксирован полный ответ на терапию.

Наиболее частые побочные эффекты, связанные с приемом вемурафениба, – боль в суставах, макулопапулезная сыпь, алопеция, усталость, изменение электрической активности сердца (удлинение интервала PQ), появление папиллом. Серьезные побочные эффекты включают появление новых видов рака (рак кожи, сквамозно-клеточная карцинома и др.), рост опухолей у пациентов с меланомой с мутацией BRAF, реакции гиперчувствительности (реакции анафилаксии или синдром DRESS), тяжелые кожные реакции (синдром Стивенса-Джонса и токсический эпидермальный некролиз), нарушение проводимости сердца, повреждение печени (гепатотоксичность), фоточувствительность, увеит, иммунные реакции после лучевой терапии, повреждение почек, контрактуру Дюпюитрена. Препарат фетотоксичен.

FDA присвоило Зелборафу статус приоритетного и орфанного препарата. Лекарственное средство производит компания Hoffman-LaRoche Inc.

FDA одобрило лекарство с цифровой системой отслеживания проглатывания для лечения психиатрических заболеваний

13 ноября FDA одобрило первый в США препарат с цифровой системой отслеживания проглатывания. Система Abilify MyCite (арипипразол со встроенным датчиком) имеет сенсор, который регистрирует прием препарата. Продукт разрешен для лечения шизофрении, острых маниакальных или смешанных эпизодов, связанных с биполярным расстройством I типа, а также для использования в качестве дополнительной терапии депрессивных расстройств у взрослых пациентов.

Система работает путем отправки сигнала со встроенного датчика на носимый патч. Патч передает информацию в мобильное приложение, с помощью которого пациенты могут отслеживать прием лекарства на своем смартфоне. Врачам эти данные также будут доступны на безопасных веб-порталах. Необходимо отметить, что в инструкции по применению Abilify MyCite указано, что способность продукта улучшать соблюдение пациентом режима лечения не показана. Abilify MyCite не следует использовать в неотложных ситуациях.

Инструкция содержит особое предупреждение о том, что у пожилых лиц со связанным с деменцией психозом, которые получали лечение антипсихотическими препаратами, возрастает риск смерти. Продукт не одобрен для лечения пациентов с психозом на фоне деменции. Также имеется предупреждение об увеличении риска суицидальных мыслей и поведения у детей, подростков и молодых людей, принимающих антидепрессанты. Безопасность и эффективность Abilify MyCite у детей не изучались. Пациенты должны следить за своим состоянием и при появлении суицидальных мыслей или поведения немедленно обращаться к врачу.

В клинических исследованиях наиболее распространенными побочными эффектами на фоне приема данного препарата были тошнота, рвота, запор, головная боль, головокружение, акатазия, бессонница и беспокойство. У некоторых пациентов может возникать раздражение кожи на месте размещения патчей MyCite.

Препарат Абилифай (арипипразол) впервые был одобрен FDA в 2002 г. для лечения шизофрении. Система отслеживания проглатывания Abilify MyCite впервые проходила процедуру рассмотрения FDA в 2012 г.

FDA одобрило маркетинг Abilify MyCite компанией Otsuka Pharmaceutical Co. Ltd. Сенсорная технология и патчи поставляются компанией Proteus Digital Health.

Официальный сайт FDA: www.fda.gov

Подготовила **Ольга Татаренко**

До питання симптоматичної терапії доброякісної гіперплазії передміхурової залози

Доброякісна гіперплазія передміхурової залози (ДГПЗ) – досить поширене захворювання у чоловіків середнього, похилого та старечого віку. ДГПЗ найчастіше проявляється збільшенням розмірів ПЗ, порушеннями сечовипускання, а також інфравезикальною обструкцією. Сьогодні основними засобами симптоматичної терапії ДГПЗ, що супроводжується помірними чи вираженими порушеннями сечовипускання, є α_1 -адреноблокатори – вони блокують постсинаптичні адренорецептори шийки сечового міхура і гладком'язового сфінктера уретри, що сприяє їх розслабленню. У цій статті ми розглянемо сучасну доказову базу використання α_1 -адреноблокаторів у лікуванні ДГПЗ.

Згідно зі статистичними даними ДГПЗ діагностується у 70–75% пацієнтів у віці >60 років і у 85–90% хворих >80 років. Як було зазначено вище, захворювання характеризується порушенням сечовипускання, збільшенням ПЗ, інфравезикальною обструкцією. Встановлено, що у 25% чоловіків >50 років із порушеннями сечовипускання, зумовленими ДГПЗ, хвороба виявляє стійку тенденцію до прогресу, врешті-решт призводячи до необхідності оперативного лікування (Ю.Г. Аляев і співавт., 2005). Критеріями прогресування ДГПЗ є ступінь зниження максимальної швидкості потоку сечі, збільшення обсягу залишкової сечі та розмірів ПЗ, рівень простатспецифічного антигена (ПСА). Збільшення показника за Міжнародною шкалою оцінки симптомів захворювань ПЗ (International Prostate Symptom Score – IPSS) також є важливою ознакою прогресування ДГПЗ (С.Г. Roehrborn et al., 2008). Зараз у комплексі терапії ДГПЗ із помірними та вираженими порушеннями сечовипускання застосовують α_1 -адреноблокатори, які блокують постсинаптичні адренорецептори шийки сечового міхура, гладком'язового сфінктера уретри, конкуруючи в цьому з норадреналіном. На тлі ДГПЗ ці препарати ефективно усувають проблему підвищеного тону гладкої мускулатури строми ПЗ, що дозволяє ліквідувати динамічний компонент інфравезикальної обструкції (С.В. Попов, 2014).

Як відомо, адренорецептори реагують на адреналін і норадреналін. Виділяють кілька груп рецепторів, що розрізняються за такими характеристиками, як опосередковувані ефекти, локалізація, афінність до різних речовин: α_1 -, α_2 -, β_1 -, β_2 -, β_3 -адренорецептори. α_1 - і β_1 -рецептори локалізуються здебільшого на постсинаптичних мембранах і реагують на дію норадреналіну, який виділяється з нервових закінчень постгангліонарних нейронів симпатичного відділу. α_1 -адренорецептори локалізуються в артеріолах, стимуляція α_1 -адренорецепторів адреналіном чи норадреналіном призводить до спазму артеріол, підвищення артеріального тиску (АТ), зниження судинної проникності та зменшення ексудативного запалення. Відповідно, блокування α_1 -адренорецепторів нівелює ці ефекти, внаслідок чого реалізується клінічна дія препаратів-блокаторів – знижується тонус гладкої мускулатури ПЗ, шийки сечового міхура, простатичної частини уретри та поліпшується виділення сечі. Водночас зменшуються симптоми обструкції та подразнення, зумовлені ДГПЗ.

Антагоністи α_1 -адренорецепторів також здатні зменшувати АТ завдяки

зниженню периферичного тону судин. Проте останній ефект не має клінічного значення на тлі призначення сучасних препаратів, наприклад тамсулозину, що суттєво знижує вірогідність розвитку гіпотонічних станів у нормо- чи гіпотензивних пацієнтів та виключає прогресування фонові церебральної судинної недостатності у хворих із хронічними порушеннями мозкового кровообігу.

Клінічний ефект α_1 -адреноблокаторів реалізується в полегшенні початку сечовипускання, зменшенні обсягу залишкової сечі. Ці препарати знижують частоту гострої затримки сечі та необхідність оперативного втручання.

Ефект від розпочатої терапії α_1 -адреноблокатором зазвичай настає через 3–4 дні, досягаючи свого максимуму до кінця 1–2-го тижня лікування, та зберігається при довготривалому застосуванні. Утім, не всі α_1 -адреноблокатори зіставні за своєю дією та результативністю. Найбільш поширений у клінічній практиці засіб – тамсулозин. Які саме особливості цього препарату дозволяють вважати його одним з найбільш ефективних та безпечних α_1 -адреноблокаторів? Тамсулозин відрізняється від попередників тим, що за хімічною структурою не належить до похідних хіназоліну (альфузозин, теразозин тощо), а являє собою метоксибензену сульфонамід. Перевага полягає у високому рівні афінності до α_1 -адренорецепторів (мінімум у 10 разів вищий за такий у похідних ханазоліну). Крім того, тамсулозин характеризується селективністю до рецепторів ПЗ (порівнюючи з рецепторами аорти, їх чутливість вища в 12 разів). Це зумовлює відсутність клінічно значущого впливу тамсулозину на рівень АТ та перфузію головного мозку. Саме безпека тамсулозину дозволяє використовувати його без попереднього титрування дози (Р. Abrams, 1995; П.Г. Шварц, С.В. Попов, 2011).

Ефективність та безпека використання тамсулозину наразі підтверджені в багатьох рандомізованих клінічних дослідженнях, що проводяться із середини 90-х років минулого століття. Одним з перших масштабних досліджень ефективності тамсулозину стала відома робота Р. Abrams (1995). Автори дослідження призначали тамсулозин по 0,4 мг на день протягом 12 тиж хворим на ДГПЗ. Було встановлено, що застосування препарату зумовлювало збільшення максимальної швидкості потоку сечі з 10,7 до 12,1 мл/с, обсягу виділеної сечі – з 270 до 285 мл, зменшення часу сечовипускання – з 58,1

до 52,9 с і обсягу залишкової сечі – з 100,7 до 79,1 мл. Автори також фіксували зниження показника загальної суми симптомів на 35,8%.

Дослідження того ж часу (Н. Leric, 1995) було ще масштабнішим, проте продемонструвало схожі результати. Так, наприкінці 12-го тижня спостерігалось збільшення максимальної швидкості потоку сечі (з 10,9 до 16,0 мл/с), зменшення обсягу залишкової сечі (на 22,5 мл), зниження показника загальної суми симптомів на 35,0%.

Необхідно наголосити, що тамсулозин забезпечує не тільки швидке, а й стійке позбавлення симптомів ДГПЗ.

Підтвердженням цього є результати 6-річного дослідження, проведеного в 4 медичних центрах штату Каліфорнія (США) (Р. Narayan, 2003). Ефективність лікування оцінювали відповідно до зміни симптоматики за шкалою АУА (Американська урологічна асоціація), QoL та показників уродинаміки (максимальної швидкості сечовипускання, обсягу залишкової сечі) тощо. Безпеку лікування контролювали за допомогою проведення ректальних обстежень, електрокардіограми, рентгенівських досліджень легень і лабораторних тестів (біохімічні показники крові, ПСА, аналізи сечі). Необхідно зазначити, що найбільш значне поліпшення симптоматики, порівняно з вихідним рівнем, спостерігалось протягом 1-го року лікування (8,1 бала за шкалою АУА) та зберігалось протягом усіх 6 років спостереження (до -10,9 бала через 6 років). Достовірно збільшувалася, порівняно з вихідним рівнем, і максимальна швидкість сечовипускання (від 1,1 до 2,29 мл/с). Отже, дослідження показало, що тамсулозин забезпечує стабільне поліпшення показників уродинаміки та зберігає позитивну симптоматику тривалий час (Ю.М. Гурженко, 2009).

Як було вже зазначено, ДГПЗ є асоційованим із віком захворюванням. Зрозуміло, що чоловіки >50 років мають низку супутніх патологій, що необхідно враховувати перед призначенням α_1 -адреноблокатора. Найпростіше рішення в цьому випадку – віддати перевагу найбільш безпечному лікарському засобу вказаної групи. За численними науковими даними, таким засобом є саме тамсулозин. Безумовно, твердження науковців ґрунтуються не тільки на емпіричному досвіді, а й на результатах клінічних досліджень. Наприклад, переносимість лікування тамсулозином була доведена в роботі М.С. Michel (1998). Пацієнтів рандомізували на 2 групи: учасники 1-ї (n=9507) отримували

тамсулозин протягом 4 тиж, хворі 2-ї (n=9858) – 12 тиж. 90–95% пацієнтів з обох груп оцінили переносимість терапії тамсулозином як хорошу чи дуже хорошу.

За даними інших досліджень, кількість пацієнтів, змушених припинити лікування через розвиток серцево-судинних ускладнень, була найменшою у групі тамсулозину, якщо порівнювати з групами, де були призначені теразозин, доксазозин і альфузозин. До того ж лікування тамсулозином рідше асоціювалося з виникненням порушень еякуляції та ортостатичної гіпотензії порівняно з використанням інших блокаторів α_1 -адренорецепторів. У деяких спостереженнях було показано, що, незважаючи на ризик розвитку ретроградної еякуляції при застосуванні α_1 -адреноблокаторів, їх призначення сприяє активації сексуальної функції за умови її виникнення на тлі ДГПЗ. Що ж стосується інгібіторів 5 α -редуктази, то, попри їх широке використання в лікуванні зазначеного захворювання і симптомів нижніх сечових шляхів, вони негативно впливають на лібідо, ерекцію та обсяг еякуляту. Відсутність несприятливого впливу тамсулозину на еректильну функцію виявили у своєму дослідженні А. Shelbaia і W.M. Elsaied (2013). У висновках до результатів роботи автори навіть наголосили, що тамсулозин, навпаки, сприяє значному поліпшенню еректильної функції та якості статевих актів, що статистично достовірно підтверджується збільшенням показників Міжнародного індексу еректильної функції (IIEF) поряд із поліпшенням показників простатичних симптомів за шкалою IPSS.

Отже, основні переваги тамсулозину:

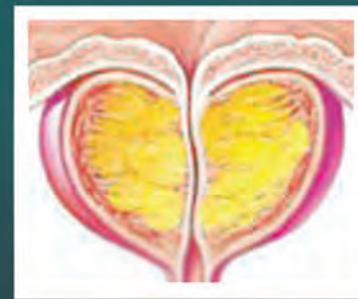
- висока ефективність із перших днів і протягом усього періоду лікування;
- високий рівень безпеки, що дозволяє призначати препарат хворим на ДГПЗ на тлі широкого спектра коморбідних станів (серцево-судинні захворювання, хронічні порушення мозкового кровообігу, еректильна дисфункція тощо);
- відсутність необхідності в титруванні дози;
- широкі можливості комбінованої терапії.

Наразі вітчизняні урологи мають змогу призначати своїм пацієнтам тамсулозин українського виробництва – препарат Тамсулід® від ПАТ «НВЦ «Боршагівський ХФЗ» (м. Київ). Використання Тамсуліду відповідає сучасним рекомендаціям Європейської асоціації урологів та забезпечує високий рівень безпеки лікування завдяки особливостям фармакодинаміки та фармакокінетики тамсулозину. Це дозволяє рекомендувати Тамсулід® для симптоматичного лікування ДГПЗ у більшості пацієнтів, у тому числі за наявності супутньої патології.

Підготувала **Олена Риженко**

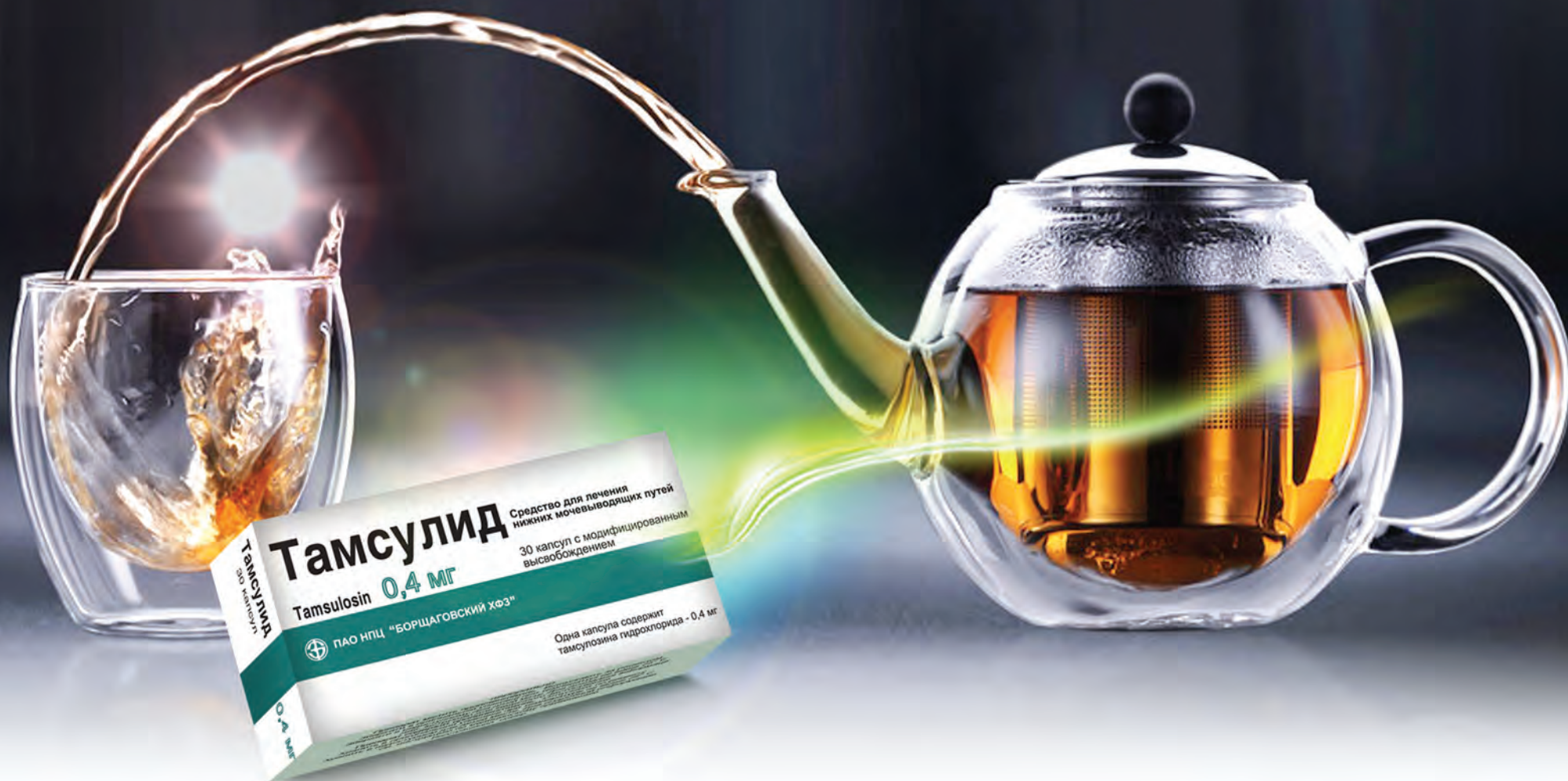


Тамсулид



Одна капсула содержит тамсулозина гидрохлорида – 0,4 мг

ЛЕЧЕНИЕ ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ НАРУШЕНИЙ СО СТОРОНЫ
НИЖНИХ МОЧЕВЫВОДЯЩИХ ПУТЕЙ ПРИ
ДОБРОКАЧЕСТВЕННОЙ ГИПЕРПЛАЗИИ
ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ



- Доказанная биоэквивалентность*
- Капсулы с модифицированным высвобождением
- Европейское сырье
- Доступная цена
- 1 капсула в день

*Quinta-analytica s.r.o. (Czech Republic, 2004)

Информация о лекарственном препарате для профессиональной деятельности медицинских и фармацевтических работников.

Тамсулид. Р.С. МЗ № UA/12246/01/01 от 23.05.12. Капсулы с модифицированным высвобождением. В капсуле содержатся пеллеты. **Состав:** 1 капсула содержит тамсулозина гидрохлорида, в пересчете на безводное вещество 0,4 мг. **Фармакотерапевтическая группа.** Средства, применяемые в урологии. Код АТС G04C A02. **Фармакологические свойства.** Механизм действия тамсулозина обусловлен селективным конкурентным связыванием с постсинаптическими α_1 -адренорецепторами, в частности с подтипами α_{1A} и α_{1D} , что приводит к снижению тонуса гладкой мускулатуры предстательной железы, шейки мочевого пузыря, простатической части уретры и улучшению выделения мочи. **Показания.** Лечение функциональных нарушений со стороны нижних мочевыводящих путей при доброкачественной гиперплазии простаты. **Противопоказания.** Гиперчувствительность к тамсулозина гидрохлориду или к любому из вспомогательных веществ; ортостатическая гипотензия в анамнезе; выраженная печеночная недостаточность. **Побочные реакции.** **Нервная система:** часто – головокружение; нечасто – головная боль; редко – обморок. **Сердечно-сосудистая система:** нечасто – тахикардия, ортостатическая гипотензия, ощущение сердцебиения. **Респираторные нарушения:** нечасто – ринит. **Пищеварительный тракт:** нечасто – запор, диарея, тошнота, рвота. **Кожа и подкожная клетчатка:** нечасто – зуд, сыпь, крапивница; редко – ангионевротический отек. **Другие:** нечасто – нарушение эякуляции (ретроградная эякуляция), астения; очень редко – приапизм. **Категория отпуска.** По рецепту. Хранить в недоступном для детей месте. **Упаковка.** По 10 капсул в блистере. По 3 блистера в пачке. **Полная информация о лекарственном средстве – в инструкции для медицинского применения.**



www.bcprp.com.ua

ПРОИЗВОДИТЕЛЬ: ПАО НПЦ «БОРЩАГОВСКИЙ ХФЗ»
03134, УКРАИНА, Г.КИЕВ, УЛ. МИРА, 17, ТЕЛ.: (044) 205-41-23

Лечение ОСО у детей младше 2 лет

Положения существующих рекомендаций значительно отличаются в отношении необходимости проведения безотлагательной антибактериальной терапии или применения выжидательной тактики у детей в возрасте <2 лет, больных острым средним отитом (ОСО).

Методы. Дети (n=291) в возрасте 6-23 мес, больные ОСО (диагноз подтвержден при помощи жестких критериев), были рандомизированы для приема амоксициллина/клавуланата или плацебо на протяжении 10 дней. В ходе исследования оценивали симптоматический ответ и степень клинической неэффективности.

Результаты. В группе детей, принимавших амоксициллин/клавуланат, у 35% больных первоначальные симптомы заболевания разрешились ко второму дню лечения, у 61% пациентов – к четвертому, у 80% детей – к седьмому; в группе плацебо исчезновение исходных клинических проявлений ко второму дню терапии отмечено в 28% случаев, к четвертому – в 54%, к седьмому дню – в 74% случаев (в итоговом сравнении $p=0,14$). Устойчивого разрешения патологических симптомов в указанные сроки достигли 20, 41 и 67% больных из группы амоксициллина/клавуланата соответственно, в группе плацебо – 14, 36 и 53% пациентов соответственно (в итоговом сравнении $p=0,04$).

Средние значения шкалы, предназначенной для оценки степени выраженности клинических симптомов ОСО на протяжении первых 7 дней болезни, были значительно меньше у детей, получавших амоксициллин/клавуланат, по сравнению с пациентами, принимавшими плацебо ($p=0,02$).

Клиническая неэффективность, определенная как персистенция признаков острой инфекции при отоскопическом исследовании, реже наблюдалась у детей, использовавших амоксициллин/клавуланат, по сравнению с больными, принимавшими плацебо: 4 vs 23% во время визита на 4-5-й день болезни ($p<0,001$) и 16 vs 51% во время визита на 10-12-й день ($p<0,001$). У одного ребенка из группы плацебо развился мастоидит. Диарея и дерматит на участках кожи, закрытых подгузником, чаще беспокоили детей, получавших амоксициллин/клавуланат. Исследователи не зафиксировали достоверных межгрупповых различий в частоте колонизации носоглотки резистентными штаммами *S. pneumoniae*.

Выводы. У детей в возрасте 6-23 мес, больных ОСО, 10-дневная терапия амоксициллином/клавуланатом способствует сокращению длительности заболевания, уменьшению тяжести клинической симптоматики и частоты персистенции острого инфекционного процесса по данным отоскопического исследования.

[Hoberman A. et al., 2011. DOI: 10.1056/NEJMoa0912254.](#)

Амоксициллин/клавуланат и амоксициллин: данные сравнительного исследования

В указанном наблюдении сравнивалась эффективность 3-дневной комбинированной терапии амоксициллином/клавуланатом и 10-дневного лечения амоксициллином фаринголарингита и тонзиллита, вызванного β -гемолитическим стрептококком группы А (БГСА), в педиатрической популяции. В когорте пациентов, в которой проводилась оценка эффективности назначенной терапии, частота достижения клинического ответа по завершении курса лечения в группе амоксициллина/клавуланата (n=54) составила 98,1%, в группе амоксициллина (n=43) – 92,9%, что подтверждает сопоставимую результативность двух методов терапии.

Частота эрадикации БГСА через 1-2 недели после завершения/отмены терапии при использовании амоксициллина равнялась 65,4%, в группе амоксициллина/клавуланата – 85,4%. Анализ мочи, выполненный с целью определения наличия/отсутствия признаков острого гломерулонефрита, не выявил аномалий ни у одного пациента.

Полученные данные свидетельствуют о том, что 3-дневный курс лечения амоксициллином/клавуланатом, как ожидается, станет наиболее эффективным способом терапии фаринголарингита и тонзиллита, вызванного БГСА, у детей.

[Kuroki H. et al. DOI: 10.1007/s10156-012-0444-1.](#)

Сравнение высоких доз амоксициллина/клавуланата с цефдиниром в лечении ОСО

10-дневный курс высокодозовой терапии амоксициллином/клавуланатом и 5-дневный курс лечения цефдиниром являются предпочтительными схемами антибиотикотерапии первой и второй линии у детей с ОСО с 2004 г. (в соответствии с рекомендациями Американской академии педиатрии), но прямые сравнительные исследования этих препаратов до сих пор не проводились.

Целью данного исследования явилось сравнение клинической эффективности 10-дневной высокодозовой терапии амоксициллином/клавуланатом с результативностью 5-дневного лечения ОСО рекомендованными дозами цефдинира.

Методы. Испытание проводилось в слепом для исследователей режиме с участием детей в возрасте 6-24 мес, не имевших в анамнезе указаний на рецидивирующее течение ОСО; пациентов впоследствии рандомизировали для приема амоксициллина/клавуланата (80 мг/кг/сут по амоксициллину) или цефдинира (14 мг/кг/сут) на протяжении 10 и 5 дней соответственно. Диагноз ОСО основывался на специфических клинических критериях и подтверждался квалифицированными оториноларингологами в двух исследовательских центрах.

Критерием клинической эффективности являлось разрешение всех симптомов/признаков ОСО (за исключением наличия экссудата в барабанной полости) при последнем контрольном визите (оценка выздоровления) через 11-14 дней от момента начала антибиотикотерапии.

Клиническая неэффективность определялась как персистенция симптомов/признаков ОСО, а также как необходимость назначения дополнительных антибактериальных препаратов. Пациенты, не явившиеся на контрольные осмотры или не принявшие по крайней мере 80% назначенных препаратов, классифицировались как больные с неопределенным ответом. Приверженность к лечению оценивалась при помощи медицинской электронной мониторинговой системы и определения остаточного объема антибиотика в упаковке в рамках последнего контрольного визита.

Результаты. В исследовании приняли участие 330 детей (средний возраст – 13,1 мес), страдавших ОСО. Во время заключительного контрольного осмотра клиническая эффективность проведенной терапии подтверждена у 256 детей, клиническая неудача – у 69 пациентов, 5 больных не явились на контрольный визит. В когорте детей,

получавших высокодозовую терапию амоксициллином/клавуланатом, частота клинического выздоровления (86,5%) превосходила таковую в группе пациентов, принимавших цефдинир (71%; $p=0,001$). Терапия цефдиниром ассоциировалась с меньшей клинической эффективностью при увеличении возраста детей с 6 до 24 мес.

Значения отношения шансов (ОШ) клинического выздоровления при увеличении возраста ребенка на один месяц, рассчитанные с помощью логистической регрессии, на фоне использования высокодозовой терапии амоксициллина/клавуланата составили 0,991 (95% ДИ 0,932-1,056; $p>0,05$), в случае применения цефдинира – 0,932 (95% ДИ 0,881-0,986; $p=0,01$). Межгрупповые различия в значениях ОШ оказались статистически значимыми ($p<0,002$), что указывает на стабильную частоту клинического выздоровления у детей всех возрастов в случае приема амоксициллина/клавуланата и снижение показателей клинической эффективности цефдинира при увеличении возраста пациентов.

Выводы. У детей, больных ОСО, 10-дневная высокодозовая терапия амоксициллином/клавуланатом является гораздо более эффективной, чем 5-дневный курс лечения цефдиниром.

[Casey J. et al., 2012. DOI: 10.2165/11590320-000000000-00000.](#)

Эффективность антибактериальной терапии обострений ХОЗЛ легкой/средней степени тяжести

Антибактериальная терапия остается спорным вопросом в лечении нетяжелых обострений хронического обструктивного заболевания легких (ХОЗЛ).

Целью испытания стала оценка эффективности антибактериальной терапии при обострениях ХОЗЛ легкой/средней степени тяжести.

Методы. Данное наблюдение представляло собой многоцентровое параллельное двойное слепое плацебо-контролируемое рандомизированное клиническое исследование. В нем приняли участие больные в возрасте ≥ 40 лет, курящие в настоящее время, и бывшие курильщики со стажем ≥ 10 пачко-лет, со спирометрически подтвержденным ХОЗЛ легкой/средней степени (объем форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФВ₁) $>50\%$ от прогнозируемого; индекс ОФВ₁ / форсированная жизненная емкость легких $<0,7$) и клинически диагностированным обострением заболевания.

Пациентов рандомизировали для приема амоксициллина/клавуланата 500/125 мг 3 р/сут или плацебо на протяжении 8 дней.

Результаты. Первичной конечной точкой являлась клиническая эффективность терапии, оцениваемая на момент проведения заключительного контрольного осмотра спустя 9-11 дней от начала лечения. Анализ эффективности основывался на результатах лечения 310 пациентов.

При проведении заключительного контрольного осмотра выздоровление констатировано у 117 (74,1%) больных из группы амоксициллина/клавуланата и 91 (59,9%) пациента из группы плацебо (межгрупповые различия 14,2%; 95% ДИ 3,7-24,3). Среднее время до развития следующего обострения ХОЗЛ у пациентов, получавших антибактериальный препарат, значительно превышало таковое у больных, принимавших плацебо (233 дня; межквартильный размах 66-365 дней; $p<0,05$). Пограничное значение С-реактивного белка, максимально достоверно прогнозировавшее вероятность клинической неудачи при приеме плацебо, определено как 40 мг/л с площадью под кривой 0,732 (95% ДИ 0,614-0,851).

Выводы. Амбулаторное лечение обострений ХОЗЛ легкой/средней степени тяжести при помощи амоксициллина/клавуланата является более эффективным и значительно удлиняет время до возникновения следующего обострения заболевания по сравнению с плацебо.

[Llor C. et al. 2012. DOI: 10.1164/rccm.201206-0996OC.](#)

Влияние деэскалационной антибиотикотерапии на клинические исходы у больных негоспитальной пневмококковой пневмонией

Деэскалационная антибиотикотерапия предполагает первоначальное назначение антибактериального средства, спектр действия которого охватывает практически все возможные возбудители конкретного заболевания, с последующим переходом (после получения результатов микробиологического исследования) на целенаправленное лечение препаратами более узкого спектра действия. Считается, что деэскалационная терапия может снизить селекционное давление, но целесообразность ее применения при лечении негоспитальной пневмококковой пневмонии доказана недостаточно.

Методы. Был проведен ретроспективный анализ проспективно отобранных данных в когорте больных, госпитализированных по поводу негоспитальной пневмококковой пневмонии. Пневмококковая этиология заболевания подтверждалась получением ≥ 1 положительного результата культурального исследования образцов крови, стерильных жидкостей / мокроты и/или обнаружения в анализе моче антигенов *Streptococcus pneumoniae*. Деэскалационная терапия назначалась в течение первых 72 ч после госпитализации; первичными конечными точками были 30-дневная летальность и длительность пребывания в стационаре.

Результаты. Из 1410 случаев негоспитальной пневмококковой пневмонии деэскалационная антибиотикотерапия использовалась у 166 больных. Оказалось, что этот подход не ассоциирован с высоким риском смерти (относительный риск (ОР) 0,83; 95% ДИ 0,24-2,81); его применение сопровождалось уменьшением длительности стационарного лечения (ОР 0,46; 95% ДИ 0,30-0,70). Подобные результаты были получены у участников с высоким риском тяжелого течения пневмонии (индекс тяжести IV-V), а также у клинически нестабильных больных, пациентов с бактериемией. Исследователи не зафиксировали значимых различий в частоте возникновения нежелательных явлений / повторных госпитализаций (в течение <30 дней) при применении деэскалационной терапии.

Выводы. Деэскалационная антибиотикотерапия, по-видимому, безопасна и эффективна в плане сокращения длительности стационарного лечения, не оказывает отрицательного влияния на исходы у пациентов с негоспитальной пневмококковой терапией даже при наличии бактериемии, при тяжелом течении заболевания и клинически нестабильном состоянии.

[Viasus D. et al. 2017. DOI: 10.1093/jac/dkw441.](#)

Подготовила **Татьяна Можина**

Сифилис: происхождение и влияние на мир

В первой половине XVI века на жителей Европы, уже успевших было оправиться от последствий пандемии «черной смерти», обрушилась новая напасть: эпидемия так называемой галльской, или французской, болезни, широко распространившейся по Европе после возвращения французских солдат короля Карла VIII из победоносного похода в Италию.

Болезнь вскоре стала настоящим бичом для неверных мужей и жен, всех распутников и распутниц, ибо передавалась она, как правило, половым путем. Увы, доставалось и вполне целомудренным женам, и любящим мужьям! Эпидемия «галльской болезни» оказала огромное влияние на европейскую (и, следовательно, мировую) культуру, этику и мораль, внеся в них значительные коррективы. Вспомним же истоки происхождения этого заболевания.

Терминология

Самое известное (популярное) название сифилиса — а вы уже догадались, что речь пойдет о нем, — подарил нам поэма профессора Падуанского университета (Италия), гуманиста и врача Джироламо Фракасторо, вышедшая в 1530 году под названием «Сифилис, или О галльской болезни». Широко разошедшееся среди равнодушного населения (а эпидемия бушевала уже как минимум четвертый десяток лет), название быстро прижилось. В Российской империи начала прошлого века сифилис в просторечии называли «французка». А во Львове, к примеру, долгое время было популярным слово «француватий», то есть зараженный сифилисом или родившийся от инфицированной матери.



Вызывающая сифилис *Treponema pallidum*

Само же слово «сифилис» Фракасторо произвел от имени мифического свинопаса Сифила, разгневавшего богов (Ренессанс снял запрет на античные мифы, переживавшие второе рождение) и подвергнувшегося в наказание заражению. Новая терминология заменила первоначальное название неизвестного еще европейцам заболевания, и о скромном латинском слове *lues* (то есть зараза) совершенно забыли. Добавим, что имя для своего незадачливого свинопаса добрый поэт-профессор позаимствовал у персонажа одной из пьес Овидия, чем впоследствии породил немало споров о действительном времени появления этой тяжелой болезни.

Современная наука определяет сифилис как хроническое системное венерическое инфекционное заболевание, вызываемое бактериями вида *Treponema pallidum* (бледная трепонема). Сифилис передается, как правило, половым путем, вследствие чего относится к группе венерических заболеваний наряду с гонореей или мягким шанкром.

Тем не менее возможна передача сифилиса и через кровь, например, при переливании крови зараженного сифилисом донора, или у инъекционных наркоманов при пользовании общими шприцами, общими емкостями для растворов наркотиков, или в быту при пользовании общими средствами гигиены, например, зубными щетками. Возможно заражение ребенка молоком матери, даже при отсутствии видимых изменений в области молочной железы. Также заразной является сперма, даже если нет видимых патологических очагов на половом члене больного.

Инкубационный период первичной стадии сифилиса составляет в среднем 3 недели (интервал от нескольких суток до 6 недель) с момента заражения.

Появление

Строго говоря, в настоящее время вопрос о происхождении сифилиса можно считать практически разрешенным. Версия о его давнем (древнем) европейском происхождении так и не сумела выйти за пределы предположений и не нашла своего подтверждения в исследованиях, проводимых при помощи современных научно-технических средств, а так называемая африканская теория находится в еще более худшем положении — ее гипотезы не подтверждаются временем и географией распространения эпидемии сифилиса.

Поэтому очевидно, что наиболее близкой к истине является «американская» теория, согласно которой «галльскую болезнь» в Европу привезли испанские матросы Христофора Колумба из Новой Земли (Латинской Америки). Некоторые ученые происхождения европейской ветви сифилиса определяют с примерной точностью (речь идет о том, что его завезли с острова Гаити). Но общий смысл понятен: в ответ на привезенную европейцами холеру, чуму и оспу американцы «поделились» сифилисом.

Вторжение летом 1494 года войск короля Франции Карла VIII в Италию было неслыханным для того времени по эффективности и скорости. Суперсовременная, с пушками и грозными каре швейцарской пехоты, французская армия шла от победы к победе. К концу того же года только погрязшее во внутренних неурядицах Неаполитанское королевство да «вечная» Республика Святого Марка (Венеция) не познали на себе тяжелую длань французской оккупации.

После недолгих сомнений Карл VIII устремился на Неаполь. Город быстро пал, и начался бесконечный «пир победителей». Отличный пример своим войскам подал лично король, собравший к моменту возвращения домой целую повозку портретов неаполитанских (и не только) дам, разделивших с ним скромное походно-полевое ложе. Ничуть не злорадствуя, добавим, однако, что вывезти свидетельство своих амурных побед из Италии королю все же не удалось: обоз был захвачен итальянцами, и честь городов полуострова не пострадала.

Но вернемся в Неаполь. Французский историк Бретон с живостью, присущей его нации, демонстрирует нам атмосферу покоренного

города, напоминающую всем любителям античности «капуанское сидение» Ганнибала.

Бретон пишет: «Карл устраивал празднества, турниры и костюмированные балы, на которых некоторые местные красавицы появлялись в наряде, состоящем лишь из нескольких ниток жемчуга. Кроме того, воспользовавшись теплыми весенними ночами, он дал на открытом воздухе несколько грандиозных банкетов, каждый из которых заканчивался не менее грандиозной оргией. И нередко были случаи, когда под утро охрана находила на лужайках, вокруг неубранных столов сплетенные парочки, свалившиеся там, где их одолел сон. Следует сказать, что подобные безумства совершались не только в окружении короля — во власти настоящей любовной лихорадки оказалась чуть ли не вся армия».

Прекрасно, не правда ли? Впрочем, не все было столь романтичным. Современник этих событий, венецианец Сануто, пишет о происходившем с другой точки зрения: «Французов интересовал лишь греховный акт, и женщин они хватали силой, без всякого уважения к личности». Хронист приводит пример несчастной шестнадцатилетней девушки, изнасилованной целой группой солдат, проходившей мимо ее жилища. «Король вежливо выслушал несчастного (отца пострадавшей. — Ред.) и посочувствовал, но ничего для него не сделал», — свидетельствует Сануто. Да и как он мог наказывать своих солдат, если сам в это время развлекался в обществе насельников монастыря Святой Клары?

Между тем бежавшие из города солдаты неаполитанского короля (значительную долю среди которых составляли испанцы, прибывшие в рамках союза между Мадридом и Неаполем) оставили победителям опасный сюрприз. Испанские наемники оказались переносчиками сифилиса, что вскоре предстояло выяснить французам — и самым неприятным образом. И вновь мы обращаемся к Бретону: «...однажды утром один из благородных кавалеров почувствовал непонятное для него покалывание. На следующий день и того хуже — появились боли, а вскоре все тело покрылось мелкими прыщами».

Обеспокоенный больной пригласил врача, который не смог прийти сразу по вызову по той причине, что в одно и то же время все гости короля оказались поражены какой-то странной болезнью...

Несчастные дорого заплатили за миг наслаждения. Тела их от головы до колен покрылись коростой, у некоторых провалились рты, другие ослепли. Последних, впрочем, можно считать счастливыми, поскольку они не могли видеть свое заживо гниющее тело.

Спустя месяц эпидемия в рядах французской армии достигла масштабов подлинного бедствия. Ведь красавицы, прислуживавшие на банкете, были не единственными разносчиками ужасной болезни. Большинство неаполитанок носили «яд» в своей крови, и тысячи солдат очень скоро оказались отравленными. Сотни их умерли, даже не поняв, откуда на них свалилась страшная болезнь».

Французы метались в агонии. Откуда взялась эта негаданная напасть? Кто-то говорил о проказе, другие обвиняли своих товарищей в каннибализме. Появилось и предположение о том, что причиной был половой акт с лошадью, зараженной кожным сапом.

Началась паника, ибо болезнь не щадила никого, даже многочисленных священников, путешествовавших вместе с королевской армией. Отступавшие с боями французы привезли с собой страшные истории о «неаполитанской заразе» и, разумеется, ее возбудитель.



Втирание больному ртутной мази

Уже к 1496 году сифилис распространяется на территории Франции, Священной Римской империи (Германии и зависимых от нее стран), а вслед за тем продвигается по Польше и Венгрии дальше на восток. В 1497 году первые жертвы фиксируются в Великом княжестве Литовском: «...в том же году в Литовской земле был большой голод и стали распространяться среди людей французские болезни». На украинские земли «галльская болезнь» пришла через два года. Примерно в то же время «мечущаяся болячка» достигла границ Московского государства.

Всего первая волна эпидемии убила до 5 млн человек в Европе, и вплоть до середины XVI века сифилис оставался одной из самых распространенных причин смерти европейцев.

И не только. К 1500 году болезнь вышла за пределы субконтинента, распространяясь на весь мир с испанскими, португальскими и голландскими кораблями. Через 18 лет после первых смертей в Неаполе сифилис собрал свою жатву даже в далеком японском Киото.

Вторая волна эпидемии, прокатившаяся по миру, забрала с собой не менее 5 млн жертв в Китае и около 10 млн в Азии и Африке. Пандемия, сравнимой по количеству жертв с «юстиниановой чумой» или «черной смертью», все же не произошла, но с тех пор сифилис стал неотъемлемой — и крайне неприятной — частью жизни европейцев, азиатов, африканцев и американцев. Частью, оказавшей огромное влияние на быт, сознание и нравы человечества. Такое положение дел сохраняется, впрочем, и сегодня.

Последствия

Мода на целомудрие стала первым следствием появления заболевания: многие удивятся, но европейские нравы XVI века были далеки от привычных нам представлений и даже по нынешним меркам выглядят весьма свободными. С началом эпидемии этому пришел конец: в первые годы после появления в Европе сифилиса во Франции тысячи «распутниц» осаждали монастыри, стараясь укрыться от заражения. Среди них были и вполне добродетельные, еще невинные девушки, надеявшиеся переждать эпидемию за надежными монастырскими стенами. Поток желающих был столь велик, что монашенки ввели процедуру строжайшего осмотра «кандидаток», разом отсеивая и уже зараженных, и еще не знавших мужчин.

Именно с той поры государства взяли на себя роль хранителей благочестия: они принялись контролировать половую жизнь своих подданных. Любопытно и очень характерно, что именно с первой половины XVI века вновь стала нарастать во многом «успокоившаяся» в период Ренессанса религиозная нетерпимость: аппараты церкви (католической, православной и других) не преминули «воспользоваться» существующим положением, истолковав эпидемию как еще один бич Божий за грехи человеческие.

Набирала силу инквизиция, а XVI и первая половина XVII века стали временем так называемых религиозных войн.

Подготовил Роман Меркулов



Большой сифилисом (автор — Альбрехт Дюрер)



Везомні

соліфенацин/тамсулозин

ПОДВІЙНА СИЛА В ОДНІЙ ТАБЛЕТЦІ*



*комбінована дія двох препаратів (соліфенацину і тамсулозину) в 1 таблетці

ІНСТРУКЦІЯ для медичного застосування лікарського засобу ВЕЗОМНІ(VESOMNI)

Склад: діючі речовини: соліфенацину суцукнат, тамсулозину гідрохлорид; 1 таблетка містить соліфенацину суцукнату 6 мг, що відповідає 4,5 мг соліфенацину, та тамсулозину гідрохлориду 0,4 мг, що відповідає 0,37 мг тамсулозину; допоміжні речовини: маніт (Е 421), мальтоза, макрогол 7000000, макрогол 8000, магнію стеарат (Е 470b), Opadry Red 03F45072*. * макрогол 8000, гіпромелоза (Е 464), заліза оксид червоний (Е 172), вода очищена (в готовому препараті відсутня). **Лікарська форма.** Таблетки з модифікованим вивільненням. **Основні фізико-хімічні властивості:** таблетки округлої форми, вкриті плівковою оболонкою червоного кольору, з тисненням маркуванням «6/0,4». **Клінічні характеристики. Показання.** Лікування симптомів наповнення сечового міхура (імперативні позиви до сечовипускання, більш часте сечовипускання) від середнього до важкого ступеня і симптомів спорожнення сечового міхура (обструктивних симптомів), пов'язаних з доброякісною гіперплазією передміхурової залози (ДГПЗ) у чоловіків, у яких неефективна монотерапія. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до діючих речовин або до будь-якої з допоміжних речовин. Гемодіаліз. Тяжка печінкова недостатність. Тяжка ниркова недостатність, при якій застосовують потужні інгібітори цитохрому Р450 (СYP) 3A4, наприклад кетоназол. Помірні порушення функції печінки, при яких також застосовують потужні інгібітори СYP3A4, наприклад кетоназол. Тяжкі шлунково-кишкові захворювання (включаючи токсичний мегаколон), міастенія гравіс або закритокутова глаукома та наявність ризиків розвитку цих захворювань. Наявність в анамнезі ортостатичної гіпотензії. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до діючих речовин або до будь-якої з допоміжних речовин. Гемодіаліз. Тяжка печінкова недостатність. Тяжка ниркова недостатність, при якій застосовують потужні інгібітори цитохрому Р450 (СYP) 3A4, наприклад кетоназол. Помірні порушення функції печінки, при яких також застосовують потужні інгібітори СYP3A4, наприклад кетоназол. Тяжкі шлунково-кишкові захворювання (включаючи токсичний мегаколон), міастенія гравіс або закритокутова глаукома та наявність ризиків розвитку цих захворювань. Наявність в анамнезі ортостатичної гіпотензії. **Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.** **Взаємодія з інгібіторами СYP3A4 і СYP2D6.** Одночасне застосування соліфенацину з кетоназолом (потужний інгібітор СYP3A4) у дозі 200 мг/добу призводило до 1,4 - і 2,0 кратного підвищення С₀ і АUC соліфенацину, тоді як прийом кетоназолу у дозі 400 мг/добу призводив до 1,5 - і 2,8 кратного підвищення С₀ і АUC соліфенацину. При одночасному застосуванні тамсулозину з кетоназолом у дозі 400 мг/добу спостерігалось 2,2- і 2,8 кратне підвищення С₀ і АUC тамсулозину відповідно. При одночасному застосуванні тамсулозину із циметидином, слабким інгібітором СYP3A4 (по 400 мг кожні 6 годин) відмічалось 1,44 кратне підвищення АUC тамсулозину, тоді як С₀ суттєво не змінювалось. Лікарський засіб Везомні можна застосовувати одночасно із слабкими інгібіторами СYP3A4. Одночасне застосування тамсулозину із пароксетином, потужним інгібітором СYP2D6 (по 20 мг на добу) призводило до 1,3 та 1,6 кратного підвищення С₀ та АUC тамсулозину відповідно. Лікарський засіб Везомні можна застосовувати одночасно із інгібіторами СYP2D6. Вплив ферментів індукції на фармакокінетику соліфенацину та тамсулозину не вивчався. Оскільки соліфенацин і тамсулозин метаболізуються за участю СYP3A4, можливі фармакокінетичні взаємодії з індукторами СYP3A4 (наприклад рифампіцином), які можуть зменшувати концентрацію соліфенацину та тамсулозину в плазмі крові. **Інші взаємодії.** Соліфенацин. Соліфенацин може зменшувати вплив лікарських засобів, які стимулюють моторику шлунково-кишкового тракту, таких як метоклопрамід і цизаприд. У дослідженнях соліфенацину *in vitro* відмічалось, що соліфенацин в терапевтичних концентраціях не пригнічує СYP1A1/2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 або 3A4, тому не очікується ніяких взаємодій між соліфенацином і лікарськими засобами, які метаболізуються за участю цих СYP ферментів. Прийом соліфенацину не змінює фармакокінетику R-варфарину або S-варфарину або їх вплив на протромбінний час. Було показано, що прийом соліфенацину практично не впливає на фармакокінетику дигоксину. Тамсулозин. Одночасне застосування тамсулозину з іншими блокаторами альфа-, адренорецепторів може призвести до гіпотензивної дії. У дослідженнях *in vitro* кількість вільної фракції тамсулозину в плазмі крові людини не змінювалась при одночасному застосуванні таких лікарських засобів, як діазепам, пропранолол, трихлорметазид, хлормадинон, амітриптилін, диклофенак, глібенкламід, симвастатин або варфарин. Тамсулозин не змінює кількість вільної фракції діазепаму, пропранололу, трихлорметазиду або хлормадинону. Хоча диклофенак і варфарин можуть збільшити швидкість виведення тамсулозину. Одночасне застосування тамсулозину та фуросеміду призводить до зниження рівня тамсулозину в плазмі крові, але так як рівень тамсулозину залишається в межах терапевтичного діапазону, являється прийнятним одночасне застосування тамсулозину та фуросеміду. Дослідження тамсулозину *in vitro* показало, що в терапевтичних концентраціях тамсулозин практично не пригнічує СYP1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 або 3A4. Тому не очікується жодних взаємодій між тамсулозіном і лікарськими засобами, що метаболізуються за участю даних СYP ферментів. Відсутні випадки взаємодії тамсулозину при одночасному застосуванні з атенололом, еналаприлом або теопіліном. **Особливості застосування.** Лікарський засіб Везомні слід застосовувати з обережністю у пацієнтів з тяжкою нирковою недостатністю, ризиком розвитку затримки сечі, шлунково-кишковими обструктивними розладами, ризиком розвитку зниження моторики шлунково-кишкового тракту, з грижею стравохідного отвору діафрагми/шлунково-стравохідному рефлексі та/або одночасному прийомі лікарських засобів, які можуть спричинити або загострити розвиток езофагіту (наприклад бісфосфонати), при вегетативній нейропатії. До початку лікування лікарським засобом Везомні потрібно оцінити інші можливі причини частого сечовипускання (серцева недостатність або захворювання нирок). У разі наявності інфекції сечових шляхів, необхідно призначити відповідне антибактеріальне лікування. У пацієнтів з факторами ризику розвитку подовження інтервалу QT, такими як раніше встановлений синдром подовженого QT і гіпокаліємія, при лікуванні соліфенацином суцукнатом відмічалось подовження інтервалу QT та тріпотіння/мерехтіння шлуночків серця (*torsade de pointes*). У деяких пацієнтів, що застосовували соліфенацину суцукнат та тамсулозин, повідомлялось про набряк Квінке з обструкцією дихальних шляхів. У разі виникнення набряку Квінке, застосування лікарського засобу Везомні необхідно припинити і більше не приймати препарат. Потрібно вжити відповідних заходів та призначити необхідне лікування. У деяких пацієнтів, які отримували соліфенацину суцукнат, повідомлялось про анафілактичні реакції. У разі виникнення анафілактичних реакцій прийом лікарського засобу Везомні слід припинити і вжити відповідних заходів та призначити необхідне лікування. Як і при застосуванні інших блокаторів альфа-, адренорецепторів, в окремих випадках при лікуванні тамсулозіном можливе зниження артеріального тиску, в результаті чого рідко може відмічатися неприємний тиск. Пацієнтів, які почали лікування препаратом Везомні, потрібно попередити, що вони повинні сидіти або лежати при появі перших ознак ортостатичної гіпотензії (запаморочення, слабкість) до зниження симптомів. У деяких пацієнтів, які приймали тамсулозину гідрохлорид під час операції з приводу катаракти або глаукоми, або у разі попереднього лікування із застосуванням тамсулозину гідрохлориду, відмічався синдром атонічної зіниці (ІІІS, варіант синдрому звуженої зіниці). Синдром ІІІS може підвищувати ризик виникнення офтальмологічних ускладнень під час і після операції. Таким чином, не рекомендується починати лікування із застосуванням лікарського засобу Везомні пацієнтам, для яких призначена операція з приводу катаракти або глаукоми. Припинення застосування Везомні за 2 тижні до проведення операції з приводу катаракти або глаукоми теоретично вважається корисним, але достовірно не встановлена користь від припинення лікування. В передопераційному періоді хірурги та офтальмологи при плануванні операції з приводу катаракти або глаукоми повинні поцікавитись в пацієнтів чи вони на даний час застосовують або чи приймали раніше лікарський засіб Везомні, для того, щоб забезпечити відповідні заходи лікування можливого виникнення ІІІS під час операції. Везомні слід застосовувати з обережністю при одночасному прийомі з помірними і потужними інгібіторами СYP3A4 (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»), і його не слід призначати в комбінації з потужними інгібіторами СYP3A4, наприклад з кетоназолом, в пацієнтів з наявністю фенотипу зі зниженим рівнем СYP2D6 або в пацієнтів, які приймають потужні інгібітори СYP2D6, наприклад пароксетин. **Застосування у період вагітності або годування груддю.** Везомні не показаний для застосування жінками. **Фертильність.** Не оцінювався вплив лікарського засобу Везомні на фертильність. Дослідження соліфенацину або тамсулозину на тваринах не показують шкідливого впливу на фертильність і ранній ембріональний розвиток. **Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами.** Не проводились жодних досліджень про вплив лікарського засобу Везомні на здатність керувати автомобілем або працювати з іншими механізмами. Проте пацієнти слід проінформувати про можливість виникнення таких реакцій, як запаморочення, помутиння зору, втома та нечасто про підвищену сонливість, що може негативно вплинути на здатність керувати автомобілем або працювати з іншими механізмами (див. розділ «Побічні реакції»). **Спосіб застосування та дози. Дорослі чоловіки, включаючи чоловіків літнього віку.** Приймати всередину/внутрішню 1 таблетку лікарського засобу Везомні (6 мг/0,4 мг) 1 раз на день незалежно від прийому їжі. Максимальна добова доза лікарського засобу Везомні становить 1 таблетка (6 мг/0,4 мг). Таблетки необхідно приймати цілими, не розжовувати та не подрібнювати. **Пацієнти з нирковою недостатністю.** Вплив ниркової недостатності на фармакокінетику препарату Везомні не вивчався. Проте добре вивчений вплив на фармакокінетику окремих діючих речовин препарату (див. розділ «Фармакокінетичні властивості»). Лікарський засіб Везомні можна призначати пацієнтам з легкою та помірною нирковою недостатністю (кліренс креатиніну > 30 мл/хв). Пацієнтам з тяжкою нирковою недостатністю (кліренс креатиніну ≤ 30 мл/хв) застосовувати препарат з обережністю і не перевищувати максимальну добову дозу. **Пацієнти з порушенням функції печінки.** Вплив печінкової недостатності на фармакокінетику Везомні не вивчався. Проте добре вивчений вплив на фармакокінетику окремих діючих речовин препарату (див. розділ «Фармакокінетичні властивості»). Везомні можна призначати пацієнтам з легкою печінковою недостатністю (оцінка за Чайлд-П'ю ≤ 7). Пацієнтам з помірною печінковою недостатністю (оцінка за Чайлд-П'ю 7-9) слід застосовувати препарат з обережністю і не перевищувати максимальну добову дозу. Для пацієнтів з тяжкою печінковою недостатністю (оцінка за Чайлд-П'ю > 9) застосування лікарського засобу Везомні протипоказано. **Помірні і потужні інгібітори цитохрому Р450 3A4.** Везомні слід застосовувати з обережністю пацієнтам, які одночасно отримують лікування помірними або потужними інгібіторами СYP3A4 (такими як верапаміл, кетоназол, ритонавір, нефінавір, ітраконазол). **Діти.** Препарат не призначен для застосування дітям (віком до 18 років). **Побічні реакції.** Лікарський засіб Везомні може спричинити антихолінергічні побічні реакції легкого та середнього ступеня тяжкості. Найчастішими побічними реакціями були сухість у роті (9,5%), запор (3,2%) та диспсія (включаючи біль в животі, 2,4%). Часто відмічалися інші побічні реакції такі, як запаморочення (включаючи головкружіння, 1,4%), затуманення зору (1,2%), втома (1,2%) і порушення еякуляції (включаючи ретроградну еякуляцію, 1,5%). Найсерйознішою побічною реакцією на препарат, яка спостерігалася під час лікування Везомні при проведенні клінічних досліджень була гостра затримка сечовипускання (0,3%, нечасто). Частота побічних реакцій визначається таким чином: дуже часто (≥1/10); часто (≥1/100 до <1/10); нечасто (≥1/1000 до <1/100); рідко (≥ 1/10 000 до <1/1000); дуже рідко (<1/10000); невідомо (не можна оцінити на основі наявних даних). **Безпека при застосуванні лікарського засобу Везомні при тривалому застосуванні.** Профіль побічних реакцій, які спостерігалися при лікуванні тривалою до 1 року, був близький до зареєстрованих реакцій, що відмічалися під час проведення 12-тижневого дослідження. **Опис виражених побічних реакцій.** Інформацію щодо затримки сечі надано в розділі «Особливості застосування» інструкції для медичного застосування. **Пацієнти літнього віку.** Лікарський засіб Везомні показаний для лікування симптомів наповнення сечового міхура (імперативні позиви до сечовипускання, почастісне сечовипускання) від середнього ступеня тяжкості до важкого ступеня і симптомів спорожнення сечового міхура (обструктивних симптомів), пов'язаних з доброякісною гіперплазією передміхурової залози (ДГПЗ), що спостерігається у пацієнтів літнього віку. Клінічні дослідження проводилися у пацієнтів від 45 до 91 року, в середньому у віці 65 років. Побічні реакції у пацієнтів літнього віку подібні до реакцій у популяції молодшого віку. **Виробник.** Астеллас Фарма Юроп Б.В. **Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності.** Хогемат 2, 7942 ДЖ Меппел, Нідерланди. **Дата останнього перегляду** – 30.04.2015. У випадку виникнення побічних ефектів просимо направляти інформацію до представництва Астеллас Фарма Юроп Б.В. на адресу 04050, м. Київ, вул. Пимоненка, 13, корп. 7-В, офіс 41, тел. 044-490-68-25, факс: 044-490-68-26.

Існують протипоказання. Перед призначенням необхідно ознайомитися з повною інструкцією для медичного застосування, що затверджена МОЗ України на <http://www.driz.kiev.ua/>.

Інформація для фахівців охорони здоров'я, що розповсюджується на спеціалізованих заходах

ТОВ «Астеллас Фарма». 04050, м. Київ, вул. Пимоненка, 13, корп. 7-В, офіс 41, тел. (044) 490-68-25, факс (044) 490-68-26

Класи систем органів	Частота побічних реакцій, що відмічалися під час клінічних досліджень Везомні	Частота побічних реакцій, які спостерігалися, для окремих діючих речовин	
		Соліфенацин 5 мг і 10 мг#	Тамсулозин 0,4 мг#
Інфекції та інвазії			
Інфекції сечовивідних шляхів		Нечасто	
Цистит		Нечасто	
З боку імунної системи			
Анафілактичні реакції		Невідомо*	
З боку метаболізму та травлення			
Зниження апетиту		Невідомо*	
Гіперкаліємія		Невідомо*	
З боку психіки			
Галюцинації		Дуже рідко*	
Сплутаність свідомості		Дуже рідко*	
Марення		Невідомо*	
З боку нервової системи			
Запаморочення	Часто	Рідко*	Часто
Сонливість		Нечасто	
Диспсія		Нечасто	
Головний біль		Рідко*	Нечасто
Неприємність			Рідко
З боку органів зору			
Затуманення зору	Часто	Часто	
Синдром атонічної зіниці			Невідомо**
(ІІІS, варіант синдрому звуженої зіниці)			
Сухість очей		Нечасто	
Глаукома		Невідомо*	
З боку серцево-судинної системи			
Серцебиття			Нечасто
Тріпотіння/мерехтіння шлуночків серця (<i>torsade de pointes</i>)		Невідомо*	
Подовження інтервалу QT на електрокардіограмі		Невідомо*	
Фібриляція передсердь			Невідомо*
Аритмія			Невідомо*
Тахікардія			Невідомо*
Судинні розлади			
Ортостатична гіпотензія		Нечасто	
З боку дихальної системи			
Риніт		Нечасто	
Сухість в носі		Невідомо*	
Задихка			Невідомо*
Дисфонія		Невідомо*	
З боку травної системи			
Сухість у роті	Часто	Дуже часто	
Диспсія	Часто	Часто	Нечасто
Запор	Часто	Часто	Нечасто
Нудота		Часто	
Біль в животі		Часто	
Шлунково-стравохідний рефлюкс		Нечасто	Нечасто
Діарея			
Сухість у горлі		Нечасто	Нечасто
Брювання		Рідко*	
Обструкція кишкового		Рідко	
Обструкція прямої кишки		Рідко	
Необструктивна кишкова непрохідність		Невідомо*	
Дискомфорт у животі		Невідомо*	
З боку печінки та жовчовивідних шляхів			
Захворювання печінки		Невідомо*	
Патологічні зміни показників печінкових проб		Невідомо*	
З боку шкіри та підшкірної клітковини			
Свербоз	Нечасто	Рідко*	Нечасто
Висипання		Нечасто	Нечасто
Кропив'янка		Рідко*	Нечасто
Набряк Квінке		Дуже рідко*	Рідко
Синдром Стівенса-Джонсона		Дуже рідко*	Дуже рідко
Мультиморфна еритема			
Експлозивний дерматит		Невідомо*	
З боку опорно-рухового апарату та сполучної тканини			
М'язова слабкість		Невідомо*	
З боку нирок і сечових шляхів			
Затримка сечі ***	Нечасто	Рідко	
Труднощі при сечовипусканні		Нечасто	
Ниркова недостатність		Невідомо*	
З боку репродуктивної системи та молочних залоз			
Розлади еякуляції	Часто		Дуже рідко
Пріапізм			
Інше			
Втома	Часто	Нечасто	
Периферичні набряки		Нечасто	Нечасто
Астенія			

В дану таблицю включені побічні реакції, характерні для соліфенацину і тамсулозину, зазначені в короткій характеристиці обох лікарських засобів. *За даними післяреєстраційного застосування. Оскільки дані явища повідомлялися спонтанно в післяреєстраційному періоді у всьому світі, частота явищ і роль соліфенацину або тамсулозину та причинно-наслідковий зв'язок не можна достовірно встановити. ** За даними післяреєстраційного застосування; відмічалися під час операції з приводу катаракти та глаукоми. *** Див. розділ «Особливості застосування»