



Урологія

Нефрологія

Андрологія



№ 1 (18) 2020 р.
12 000 примірників*
Передплатний індекс 86683



Доктор медичних наук,
професор
Сергій Пасечніков

**Антибактеріальна терапія
інфекцій сечовивідних
шляхів в умовах обмеженого
застосування фторхінолонів**

Читайте на сторінці **20**



Доктор медичних наук,
професор
Александр Шуляк

**Актуальные
вопросы урологии**

Читайте на сторінці **13**



Доктор медичних наук,
професор
Едуард Стаховський

**Скринінг та рання
діагностика раку
передміхурової
залози**

Читайте на сторінці **30**

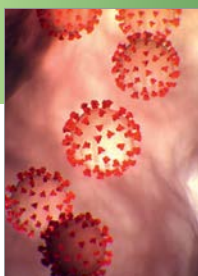


Кандидат медичних наук

Ольга Бурка

**Особливості використання
бактеріологічних методів
дослідження при запальних
захворюваннях органів
малого таза**

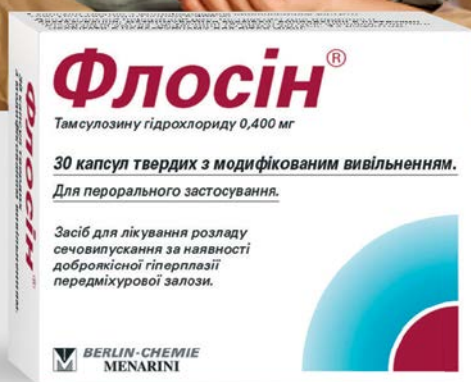
Читайте на сторінці **22**



Г. Джайрам, Б. Ловентритт

**Влияние пандемии COVID-19
на оказание медицинской
помощи пациентам
с урологическими
заболеваниями**

Читайте на сторінці **35**



Флосін[®]

тамсулозину гідрохлориду 0,4 мг

Лікування функціональних розладів
з боку нижніх сечовивідних шляхів
при доброякісній гіперплазії
передміхурової залози¹

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

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

ЛІКАРСЬКА ФОРМА. Капсули тверді з модифікованим вивільненням. **ПОКАЗАННЯ.** Лікування функціональних розладів з боку нижніх сечовивідних шляхів при доброякісній гіперплазії передміхурової залози. **ПРОТИПОКАЗАННЯ.** Підвищена чутливість до діючої речовини, включаючи медикаментозно-індукований ангіонабряк, або до будь-якої з допоміжних речовин лікарського засобу; наявність в анамнезі ортостатичної гіпотензії; тяжка печінкова недостатність. **СПОСІБ ЗАСТОСУВАННЯ ТА ДОЗИ.** Одна капсула щодня, яку приймають після сніданку або першого живлення їжі за день. **ПОБІЧНІ РЕАКЦІЇ:** запаморочення, головний біль, неприємність, відчуття серцебиття, ортостатична гіпотензія; риніт; запор, діарея, нудота, блювання; висипання, свербіж, кропив'янка, ангіонабряк; розлади еякуляції, включаючи ретроградну еякуляцію і недостатність еякуляції, іріалізм; астеноїя та інші. **КАТЕГОРІЯ ВІДПУСКУ.** За рецептом. ¹За повною детальною інформацією звертайтеся до інструкції для медичного застосування лікарського засобу ФЛОСІН[®], затвердженої наказом МОЗ України № 1635 від 07.09.2018, Р.П. № UA/8350/01/01.

Виробник ФЛОСІН[®] – Менаріні – Фон Хейден ГмбХ. Місцезнаходження. Лейпцігер штрассе 7-13, 01097, Дрезден, Німеччина.

1. Інструкція для медичного застосування лікарського засобу ФЛОСІН[®], затверджена наказом МОЗ України № 1635 від 07.09.2018, Р.П. № UA/8350/01/01. 2. Lepor H. Phase III multicenter placebo-controlled study of tamsulosin in benign prostatic hyperplasia. Tamsulosin Investigator Group/Urology. 1998. Jun; 51(6):892-900. 3. Lowe FC. Summary of Clinical Experiences With Tamsulosin for the Treatment of Benign Prostatic Hyperplasia. Reviews in Urology. 2005;7(Suppl 4):S13-S21. 4. Інструкція для медичного застосування лікарського засобу ПРОСТАМОЛ[®] УНО, затверджена наказом МОЗ України № 91 від 17.01.2020, Р.П. № UA/10417/01/01.

*Фармакологічні властивості.

За додатковою інформацією щодо лікарських засобів звертатися до Представництва «Берлін-Хемі / А. Менаріні Україна ГмбХ». м. Київ, 02098, вул. Березняківська, 29. Тел.: +38 (044) 494 33 88. Факс: +38 (044) 494 33 89. Інформація про лікарські засоби. Інформація для професійної діяльності медичних і фармацевтичних працівників. UA_Pro_03-2020_V1_Press. Останній перегляд 11.02.2020.



Простамол[®] УНО

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

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

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

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

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

⁴За повною детальною інформацією звертайтеся до інструкції для медичного застосування лікарського засобу ПРОСТАМОЛ[®] УНО, затвердженої наказом МОЗ України № 91 від 17.01.2020, Р.П. № UA/10417/01/01.

Виробник ПРОСТАМОЛ[®] УНО – БЕРЛІН-ХЕМІ АГ. Місцезнаходження. Глінікер Бер 125, 12489, Берлін, Німеччина.



**BERLIN-CHEMIE
MENARINI**

Тактика ведения пациентов с мочекаменной болезнью во время пандемии COVID-19*

Пандемия COVID-19 обуславливает необходимость изменений работы систем здравоохранения по всему миру. В этой сложной ситуации в клиниках временно приостанавливаются плановые операции. В статье представлены некоторые рекомендации по ведению пациентов с мочекаменной болезнью во время пандемии COVID-19, которые помогут минимизировать распространение вируса и перекрестное инфицирование, а также несколько разгрузить медицинские учреждения. Ключевые слова: COVID-19, скрининг пациентов, мочекаменная болезнь, эндоурологические операции.

Пандемия коронавирусного заболевания 2019 (COVID-19) нарушает работу отраслей медицины, не связанных с таковым, и ставит под угрозу способность систем здравоохранения отвечать на повседневные потребности пациентов. В больницах, находящихся в регионах распространения COVID-19, всем хирургическим отделениям было предложено свести к минимуму или временно отложить плановые операции, чтобы направить все возможные ресурсы на оказание помощи больным COVID-19, численность которых стремительно растет. Степень сокращения объема работы хирургических отделений зависит от состояния систем здравоохранения и конкретных потребностей каждой отдельной больницы. Целью такого подхода является освобождение для нужд пациентов с COVID-19 больничных коек, медицинского персонала, в т. ч. анестезиологов-реаниматологов, средств индивидуальной защиты, чистящих средств и операционных блоков (ОБ), которые можно переоборудовать в палаты интенсивной терапии. Более того, уменьшение количества плановых операций снижает потребность в послеоперационном уходе в отделениях интенсивной терапии, освобождая место для больных COVID-19, нуждающихся в искусственной вентиляции легких (ИВЛ). Данный

подход помогает преодолеть кризис медицинской системы, вызванный COVID-19, что дает возможность медицинским учреждениям справиться с эпидемией. Являясь одним из первых центров эндоурологии третичного уровня, вовлеченных в эпидемию COVID-19 в Италии, мы сочли своим долгом выступить с предложениями по ведению лиц с мочекаменной болезнью во время вспышки COVID-19, для того чтобы свести к минимуму распространение вируса и перекрестное инфицирование, а также уменьшить нагрузку на медицинские учреждения.

Прежде всего важно сократить число госпитализаций и всех пациентов обследовать до поступления в отделение. В качестве руководства во время пандемии COVID-19 может быть полезна представленная блок-схема скрининга пациентов (рис. 1).

Каждый пациент с возможными симптомами COVID-19, требующий срочной эндоурологической операции, должен находиться в специально предусмотренной для таких случаев операционной с постоянным отрицательным давлением, отделенной от других; для больных COVID-19 нужно использовать отдельный наркозный аппарат [1].

В больницах, в которых невозможно выделить специальную операционную для пациентов с COVID-19, протоколы

послеоперационной уборки должны строго соответствовать инструкциям центров инфекционного контроля. Доступ к операционному должен быть строго ограничен хирургами, анестезиологами и медсестрами. Всю учебную деятельность необходимо временно отложить. Медицинский персонал обязан, как и раньше, соблюдать правила техники безопасности и гигиены труда в соответствии с локальными протоколами. Во время пандемии COVID-19 следует ожидать нехватки медицинского персонала из-за резкого увеличения потока пациентов, инфицирования медицинских работников и высокого показателя неявок на работу. Во время кризиса уровень неявок среди медицинского персонала может достигать 30% [2].

Также крайне важно прекратить все плановые консультации в амбулаториях, для того чтобы избежать скопления людей. В больницах рекомендовано проводить только экстренные консультации. Временно во всех возможных случаях очный прием следует заменить телеконсультацией [3].

Лиц с почечной коликой надлежит вести консервативно насколько возможно, не допуская, однако, госпитализаций в отделение неотложной помощи. Пациентов с мочекаменной болезнью необходимо тщательно отбирать для плановых операций, в соответствии с хирургическим приоритетом (рис. 2). Несмотря на то что мочекаменная болезнь является доброкачественным заболеванием, нередко она приводит к серьезным септическим осложнениям, которые могут создать дополнительную нагрузку на службы экстренной медицинской помощи [4].

В течение последних десятилетий увеличилось число как плановых, так и неотложных госпитализаций, связанных с мочекаменной болезнью [5]. Значительно участились случаи уросепсиса, связанного с затруднением оттока мочи из почки или с превращением самого конкремента в благоприятную среду для размножения бактерий. [4].

Примечательно, что даже при декомпрессии мочевого тракта, антибиотикотерапии и других методах поддерживающей терапии 15% пациентов с уросепсисом требуют госпитализации в отделение реанимации и интенсивной терапии, а уровень смертности среди них достигает 8-10% [4].

В случае обструкции почки и/или присоединения инфекции единственным рекомендованным методом лечения является декомпрессия мочевого тракта, безопасными процедурами которой являются стентирование или чрескожная нефростомия [6].

В нынешних условиях пандемии из-за высокого риска спонтанного пассажа конкрементов и высокой вероятности задержки последующей хирургической литотрипсии важно сделать все возможное, чтобы не допустить этих осложнений. Во всех

возможных случаях нефростомы и уретральные стенты следует устанавливать под местной анестезией, сохраняя аппараты ИВЛ для других нужд [7].

При тщательном рассмотрении списка пациентов с мочекаменной болезнью, ожидающих плановой операции, рекомендуется выделить подгруппу низкого риска осложнений, для которой хирургические вмешательства можно отложить. После выявления таких лиц важно, чтобы хирург лично проинформировал их о том, что решение отложить операцию было медицинским, основанным на истории болезни пациента и существующих чрезвычайных обстоятельствах в медицине, а не административным. Другой важный вопрос заключается в выборе тактики ведения больных с осложненным течением мочекаменной болезни, которым уретральные стенты, были установлены еще до пандемии COVID-19. В отдельных случаях инфицирование уретральных стентов может привести к острому пиелонефриту, бактериемии, уросепсису и даже к смерти [8]. Потому эту подгруппу больных необходимо рассматривать в первоочередном порядке, чтобы не допустить длительных задержек в оказании им помощи. Расставляя приоритеты, надлежит учитывать длительность имплантации стента (большинство уретральных стентов устанавливаются на срок до 6-12 мес). В настоящее время с учетом возможных задержек в плановых хирургических вмешательствах и недостаточности доказательной базы целесообразно рассмотреть возможность некоторой антибактериальной терапии для снижения риска развития уросепсиса и, соответственно, потенциальной потребности в аппаратах ИВЛ [9].

Амбулаторные процедуры следует продолжать по мере необходимости, а после неосложненных оперативных вмешательств рекомендуется использовать стенты со струнами, чтобы избавить пациента от необходимости посещения клиники для удаления стента. Также эндоурологи должны быть готовы в будущем вести более тяжелых больных, у которых плановые оперативные вмешательства были отложены. Кроме того, нужно ожидать значительного увеличения числа пациентов в списках ожидающих очереди на операции. При этом необходимо контролировать их состояние в телефонном режиме.

Стандартная стерилизация эндоскопического оборудования является достаточной для профилактики перекрестного инфицирования COVID-19, поскольку на данный момент в моче вирус не был обнаружен, хотя доказательная база этого пока недостаточная [10].

В заключение, вдохновленные латинским крылатым выражением «Si viscerem, para bellum» («Хочешь мира — готовься к войне»), эндоурологи должны быть готовы к борьбе с пандемией COVID-19, чтобы как можно скорее вернуться к своему обычному ритму работы.

Подготовила **Екатерина Чернышова**

По материалам https://els-jbs-prod-cdn.jbs.elsevierhealth.com/pb/assets/raw/Health%20Advance/journals/eururo/EURUROL-D-20-00386_R1-1585767745780.pdf.

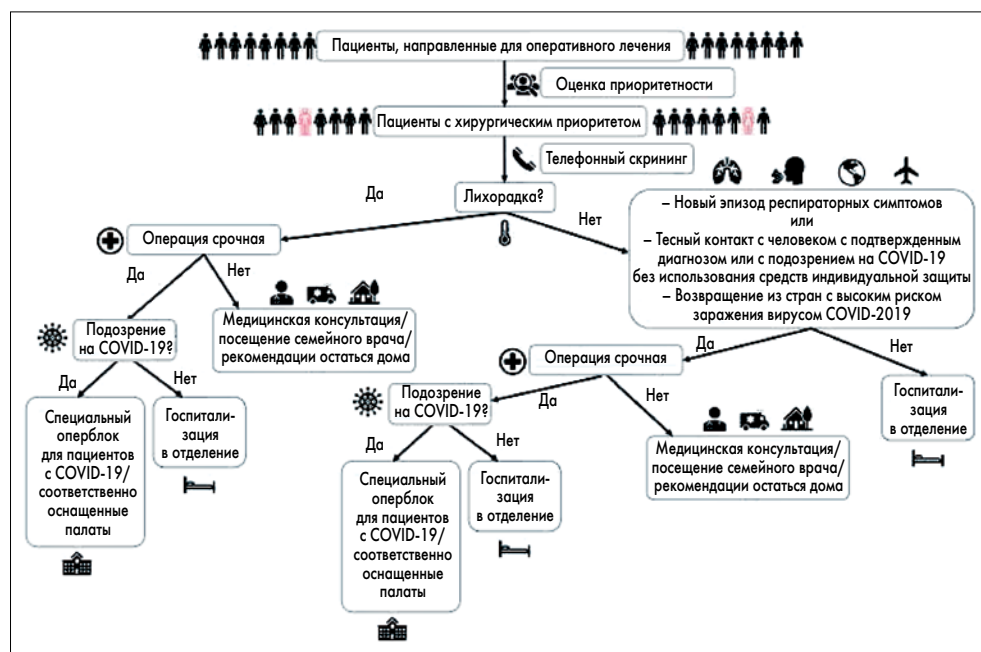


Рис. 1. Схема скрининга пациентов, направленных на госпитализацию в период пандемии COVID-19



Рис. 2. Тактика отбора пациентов для плановых операций в соответствии с хирургическим приоритетом

* Зависит от длительности имплантации стента, наличия инфекций, симптомов.

Сучасна стратегія лікування хворих на доброякісну гіперплазію передміхурової залози та симптомів нижніх сечових шляхів

У статті представлено сучасні підходи до ведення хворих на доброякісну гіперплазію простати із симптомами нижніх сечових шляхів, які включають використання інгібіторів 5 α -редуктази, α_1 -адреноблокаторів, а також препаратів рослинного походження. Серед останніх найбільш досліджуваним і надійним визнано екстракт *Serenoa repens*. Проведений аналіз багатьох клінічних досліджень показав доцільність призначення цього препарату у хворих на доброякісну гіперплазію простати I-II стадії захворювання.

Ключові слова: доброякісна гіперплазія простати, симптоми нижніх сечових шляхів, екстракт *Serenoa repens*.

Проблема лікування хворих на доброякісну гіперплазію передміхурової залози (ДГПЗ) дотепер залишається актуальною. Згідно з літературними даними, 15-25% чоловіків віком 50-65 років страждають на це захворювання, яке призводить до вираженого зниження якості життя за рахунок порушення функції нижніх сечовивідних шляхів — симптомів нижніх сечових шляхів (СНСШ) [1].

На кінець 90-х років минулого століття гіперплазія передміхурової залози (ПЗ) перестала бути чисто хірургічним захворюванням, консервативну медикаментозну терапію, за зведеними світовими даними, вже отримували близько 75% хворих. Подібна суттєва зміна лікувальної тактики стала можливою завдяки ефективним лікарським засобам. Згідно з клінічними рекомендаціями Європейської асоціації урологів із лікування ДГПЗ і СНСШ, сучасна фармакотерапія хворих на гіперплазію простати охоплює використання інгібіторів 5 α -редуктази, α_1 -адреноблокаторів, а також препаратів рослинного походження, серед яких найбільш досліджуваним і надійним визнано екстракт пальми пілпоподібної (*Serenoa repens*).

Підходи до медикаментозної терапії ДГПЗ

Монотерапія або поєднання різних за дією лікарських засобів — одне з найбільш складних завдань, виконання якого покладено на лікаря-уролога. Правильне й раціональне вирішення цієї проблеми, особливо у пацієнтів старшого віку, у яких є істотні протипоказання до радикальної операції, а також супутні хронічні захворювання, що часто вимагають постійного прийому препаратів, передусім ефективне та безпечне медикаментозне лікування ДГПЗ.

За сучасної стратегії лікування хворих на гіперплазію простати береться до уваги не тільки ефективність способу терапії, а й потенційні ускладнення. Єдиним радикальним методом лікування хворого є хірургічне втручання — аденомектомія (трансуретральна, лазерна, відкрита), проте при максимальній ефективності така операція супроводжується найбільшою кількістю ускладнень, які, за деякими літературними даними, можуть досягати 25% і навіть 38%, і летальністю до 1,5%, що пов'язано з високим ризиком кровотечі. Крім того, навіть сучасні малоінвазивні техніки операцій із приводу ДГПЗ не гарантують повного усунення СНСШ. Так, низкою авторів (Nitti V.W. et al., 1997; Zhao Y-R. et al., 2014) було продемонстровано, що у 20-50% пацієнтів зберігаються СНСШ після операції. У кількох дослідженнях було показано, що поліпшення симптомів накопичення було повільнішим та меншим, ніж покращення симптомів випорожнення. У роботі Н. Choi et al. (2014) як предиктори наявності СНСШ після трансуретральної резекції простати розглядалися літній вік пацієнта, більш високий початковий бал за оцінкою симптомів накопичення, менша функціональна місткість сечового міхура, порушення скоротливості детрузора, інтравезикальний компонент простати тощо. Саме тому на сьогоднішній день велика увага приділяється медикаментозній терапії ДГПЗ.

При тривалому застосуванні необхідно використовувати лікарські засоби, які впливають на більшість ланок патогенезу захворювання, характеризуються оптимальною терапевтичною дією і відсутністю побічних ефектів. У цьому відношенні в окрему групу виділено фітосполуки — екстракти *Serenoa repens* (екстракти плодів пальми повзучої), які широко використовують

як у Європі, так і в США для лікування ДГПЗ та СНСШ. Карликова пальма — дикорослий вічнозелений кущ, який виростає тільки в одному регіоні планети — на східному узбережжі Північної Америки. Використовуваними з лікувальною метою частинами є плоди, які дозрівають з кінця серпня по вересень. Цілющі властивості рослини були виявлені 12 століть тому американськими індіанцями, які застосовували ці плоди при хворобах сечового міхура, уретри і простати. Дана рослина дуже цінувалася серед племен, оскільки її врожай можна збирати лише раз на рік, а ріст карликової пальми відбувається досить повільно — проходять десятиліття до появи перших плодів.

Клінічні дослідження застосування екстракту *Serenoa repens* в урології

За результатами систематичних оглядів (Novara G. et al., 2016; Vela-Navarrete R. et al., 2018) безпечності й ефективності екстракту *Serenoa repens* у лікуванні СНСШ, спричиненими ДГПЗ, прийом даного фітопрепарату сприяв зменшенню іритативних та обструктивних симптомів, підвищенню максимальної швидкості потоку сечі, а також зменшенню кількості епізодів ноктурії. Також автори підтвердили, що ефективність прийому *Serenoa repens* зіставна із застосуванням тамсулозину й короткочасним курсом фінастериду [2].

Усього було проведено близько 20 плацебо-контрольованих досліджень, два з них — тривалістю протягом року. У 13 таких дослідженнях ефект від застосування препаратів *Serenoa repens* (як монотерапії або в комбінації з іншими фітопрепаратами) порівнювали з групою плацебо. Так, у трьох дослідженнях, у кожному з яких брали участь >50 пацієнтів, було виявлено, що прийом препаратів *Serenoa repens* по 160 мг 2 рази на день протягом 1-3 міс сприяв:

- зменшенню проявів ніктурії — 33-74% проти 13-39% у групі плацебо;
- скороченню полакіурії — 11-43% проти 1-29%;
- підвищенню пікової швидкості потоку сечі — 26-50% проти 2-35%;
- зменшенню кількості залишкової сечі та проявів суб'єктивної симптоматики.

У великому дослідженні за участю понад 1000 чоловіків із ДГПЗ порівнювали ефективність і безпечність використання *Serenoa repens* у дозі 160 мг 2 рази на день і фінастериду по 5 мг 1 раз на добу протягом 6 міс. При цьому були отримані такі результати:

- кількість балів за Міжнародною шкалою оцінки простатичних симптомів (International Prostate Symptom Score, IPSS) зменшувалася однаково — 37% і 39% відповідно ($p=0,17$);
- якість життя покращилася рівною мірою — 69% і 73% відповідно ($p=0,14$);
- середня швидкість потоку сечі підвищувалася й була зіставна в обох групах ($p=0,21$);
- об'єм простати зменшився в обох групах;
- еректильна дисфункція рідше спостерігалася при прийомі екстракту *Serenoa repens*, ніж при використанні фінастериду (1,1% проти 4,9%; $p<0,001$).

Протизапальні властивості екстракту *Serenoa repens*

Протизапальну дію екстракту *Serenoa repens* почали досліджувати ще в 90-ті роки минулого століття. В одній із перших праць було вивчено його вплив на утворення медіаторів запалення з арахідонової кислоти, хемоатрактанту нейтрофілів — лейкотрієну (LTB 4). Було показано,

що даний екстракт гальмував продукцію її метаболітів: 5-НЕТЕ, 20-СООН LTB4, LTB4 і 20-ОН LTB. Ці результати були підтверджені подальшими імуногістохімічними дослідженнями гіперплазованої ділянки ПЗ, у яких було доведено, що тримісячний прийом препарату на основі екстракту *Serenoa repens* викликав різке зниження кількості В-лімфоцитів (але не Т-лімфоцитів і макрофагів), TNF- α і IL-1 β . При оцінці за міжнародною шкалою простатичних симптомів (IPSS) ці зміни корелювали з клінічно значущим поліпшенням стану пацієнтів, що свідчить про протизапальну дію препарату.

У 2015 р. було проведено дослідження впливу екстракту *Serenoa repens* на маркери запалення. Пацієнти приймали препарат всередину в дозі 320 мг/добу або тамсулозин дозою 0,4 мг/добу протягом 3 міс. У десквамованих епітеліальних клітинах ПЗ, виділених із сечі після масажу, проводили кількісний аналіз мРНК 29 найбільш значущих маркерів запалення, а також досліджували білки сечі. Через 90 днів від початку терапії спостерігали зниження експресії генів, в середньому для 65,4% маркерів, виявлених в групі пацієнтів, які приймали препарат на основі екстракту *Serenoa repens*, і для 46,2% — у групі тамсулозину.

Вважається, що ліпофільні компоненти рослини, які екстраговані за допомогою гексану або спирту, є найбільш ефективними в лікуванні ДГПЗ (при водній екстракції ефект не проявляється). Серед них — вільні жирні кислоти (лауринова, олеїнова, міристинова, пальмітинова), флавоноїди, стероли. При приєднанні радіоактивної мітки до жирних кислот, що входять до складу препарату на основі даного екстракту, і введенні його шурам виявилось, що в найбільших кількостях мітка накопичувалася у клітинах простати. Це свідчить на користь селективності дії лікарського препарату відносно ПЗ [3]. Отже, переважне накопичення даних компонентів у ПЗ викликає в ній морфологічні зміни, які можуть відбитися на фізико-хімічних характеристиках та вплинути на різні системи регуляції роботи залози.

Найбільш відомим і вивченим препаратом на основі екстракту *Serenoa repens* є Простамол® Уно (виробник «Берлін-Хемі АГ»), який уже протягом 20 років успішно застосовується вітчизняними урологами для лікування пацієнтів із ДГПЗ. Основним ефектом цього препарату є блокування 5 α -редуктази (5 α -R), що підтверджено в ряді досліджень.

Антиандрогенні властивості препарату Простамол Уно

Група Di Silverio et al. повідомила, що тримісячна терапія екстрактом *Serenoa repens* приводила до вираженого зниження вмісту дигідротестостерону в ПЗ. Згодом у дослідях *in vitro* на культурі епітеліальних клітин і клітин раку ПЗ було доведено, що екстракт *Serenoa repens* гальмував активність 5 α -R 1-го і 2-го типів і не викликав підвищення концентрації простатспецифічного антигена (ПСА) у культуральному середовищі. Як результат — Простамол Уно гальмує активність 5 α -R і гіперплазію ПЗ, але не впливає на продукцію епітеліальними клітинами ПСА.

Слід зазначити, що екстракт *Serenoa repens* впливає не тільки на активність 5 α -R, а й на різні фази метаболізму андрогенів. Він також має й антиестрогенну активність. При дослідженні тканини ПЗ хворих на ДГПЗ при застосуванні цього препарату було виявлено зменшення кількості ядерної фракції естрогенних рецепторів. Відомо, що процес гіперплазії ПЗ залежить не тільки від концентрації андрогенів, а й від інших гормонів, наприклад пролактину, який бере участь у процесах формування гіперплазії залози. У дослідях на мишах із гіперпролактинемією, викликану введенням сульпіриду, було відзначено гальмування екстрактом *Serenoa repens* гіперплазії ПЗ. Крім того, вдалося дослідити механізм, через який препарат модулює шлях трансдукції сигналу пролактину і блокує його дію на процес

Продовження на стор. 4.

Сучасна стратегія лікування хворих на доброякісну гіперплазію передміхурової залози та симптомів нижніх сечових шляхів

Продовження. Початок на стор. 3.

С-залежного фосфорилування калієвих каналів протеїназою [4]. Отже, препарат Простамол Уно має антиандрогенну дію, гальмує активність 5 α -R, зменшує у ПЗ число рецепторів естрогену й знижує стимуляцію пролактином гіперпластичних процесів. Крім того, препарат має ще одну перевагу над синтетичними інгібіторами 5 α -R, оскільки не впливає на концентрацію ПСА.

Профіль безпеки препарату Простамол Уно

Безпечність лікування препаратом Простамол Уно була вивчена у численних зарубіжних і вітчизняних дослідженнях. Так, у дослідженні I. Sinescu et al. (2011) було показано, що протягом 24-місячного періоду застосування Простамол Уно жоден зі 120 досліджуваних пацієнтів не відчував побічних явищ, пов'язаних із лікуванням. Більш тривалі спостереження за пацієнтами, які безперервно отримували Простамол Уно протягом 10-15 років, також продемонстрували низьку частоту побічних ефектів [5, 6].

Професор С.В. Разумов на базі НДІ урології та інтервенційної радіології РФ проводив відкрите порівняльне дослідження ефективності та безпеки лікування ДГПЗ препаратом Простамол Уно після переходу від комбінованого лікування препаратами тамсулозин і Простамол Уно. Загальна тривалість дослідження становила 9 міс [7]. Середній вік учасників із ДГПЗ – 57 років (від 45 до 78 років). Тривалість захворювання в досліджуваних групах варіювала від 6 міс до 15 років. На момент включення в дослідження всі пацієнти пред'являли скарги на утруднене сечовипускання, слабкість напору сечі, нічну полакіурію від 1 до 5 разів. Сорок три пацієнти мали відчуття неповного випорожнення сечового міхура.

При аналізі побічних ефектів були виявлені деякі відмінності. Так, у 8% хворих у групі осіб, які продовжували комбіноване лікування, відзначено ретроградну еякуляцію, у 10% – ознаки артеріальної гіпотонії у вигляді мимовільних запаморочень, у 3,6% – порушення сну. У групі хворих, які отримували Простамол Уно, тільки у 3,3% були зазначені ознаки дискомфорту в шлунково-кишковому тракті. Разом із тим після скасування тамсулозину у 100% пацієнтів другої групи відмічено припинення ознак ретроградної еякуляції, не зафіксовано жодного випадку гіпотонічної реакції на препарат. Таким чином, профіль переносимості лікування відрізнявся в обох групах хворих. Ці дані свідчать про високу безпеку препарату Простамол Уно у пацієнтів, які страждають на артеріальну гіпотензію, а також у хворих, яким призначають антигіпертензивну терапію. Отримані дані відповідають результатам раніше проведених порівняльних клінічних досліджень ефективності препаратів на основі екстрактів Serenoa repens у пацієнтів з ДГПЗ [8]. Отже, проведене дослідження підтвердило клінічну ефективність лікарського засобу Простамол Уно в режимі монотерапії у хворих на ДГПЗ 1-2-ї стадії. Маючи подвійний механізм дії, Простамол Уно забезпечує подвійну перевагу при лікуванні доброякісної гіперплазії простати. Швидка клінічна дія препарату пояснюється його протизапальними і протинабряковими властивостями за рахунок пригнічення медіаторів запалення, із подальшим посиленням ефекту через пригнічення 5 α -редуктази.

Результати дослідження ПРОСПЕКТ III показали, що ефективність використання 3-річної комбінованої терапії із застосуванням препаратів Флосін® і Простамол Уно становили 94,1%, а в контрольній групі (доксазозин і фінастерид) – 89,3% (p<0,05). При цьому довгострокова

комбінована терапія з використанням препаратів Флосін і Простамол Уно добре переносилася пацієнтами з низькою частотою розвитку побічних ефектів (5,75% випадків). При комбінуванні препаратів доксазозину і фінастериду побічні явища спостерігалися у 33,1% пацієнтів (p<0,05).

Висновки

Препарат рослинного походження Простамол Уно (Serenoa repens) є ефективним засобом для тривалої та безперервної терапії хворих на ДГПЗ, у тому числі в поєднанні з хронічним простатитом. Застосування препарату на основі екстракту Serenoa repens приводить до одночасної патогенетичної дії на процеси гіперплазії та хронічного запалення ПЗ і не впливає на концентрацію сироваткового ПСА. Можливість тривалого і безперервного призначення цього препарату з вираженими протизапальними і протинабряковими ефектами зумовлює зменшення прогресування ДГПЗ при I-II стадії захворювання.

Література

1. Mobley D., Feibus A., Baum N. Benign prostatic hyperplasia and urinary symptoms: Evaluation and treatment. Postgrad Med 2015; 127: 301-307. doi: 10.1080/00325481.2015.1018799.
2. Gravas S., Samarinas M., Zacharouli K. et al. World J Urol. 2019; 37: 539.
3. Chevalier G., Benard P., Cousse H., Bengone T. Distribution study of radioactivity in rats after oral administration of the lipido/sterolic extract of Serenoa repens supplemented with [1-14C]-lauric acid, [1-14C]-oleic acid or [4-14C]-beta-sitosterol. Eur J Drug Metab Pharmacokinet 1997; 22: 73-83.
4. Vacher P., Prevorskaya N., Skyrma R., Audy M.C., Vacher A.M., Odessa, M.F. et al. The lipido/sterolic extract from Serenoa repens interferes with prolactin receptor signal transduction. J Biomed Sci 1995; 2(4): 357-365.
5. Yu. G. Alyaev et al. Results of a ten-year study of the efficacy and safety of serenoa repens extract in patients at risk for progression of benign prostatic hyperplasia. Urologia 2013, 32-36.
6. Vinarov A.Z. et al. 15-years' survey of safety and efficacy of Serenoa repens extract in benign prostatic hyperplasia patients with risk of progression. Urologia 2019 Feb;86 (1):17-22.
7. Разумов С.В., Егоров А.А. Простамол Уно и α_1 -адреноблокаторы в комбинированной терапии доброкачественной гиперплазии предстательной железы и переход на монотерапию Простамолом Уно: НИИ урологии, г. Москва, 2007.
8. Krysiak R., Okopein B., Herman Z.S. Modern pharmacotherapy of benign prostatic Hyperplasia, Pol-Merkuriusz-Lek. 2005. Vol. 19 (113): 710-5.

Підготувала Катерина Пашинська



Здоров'я України[®]

МЕДИЧНА ГАЗЕТА

На нашому сайті

www.health-ua.com

повна версія всіх номерів Медичної газети «Здоров'я України»: загальнотерапевтичні та всі тематичні номери

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

Клініко-патогенетичні особливості перебігу гострого необструктивного пієлонефриту у жінок репродуктивного віку

Представлено результати дослідження, присвяченого підвищенню ефективності надання медичної допомоги жінкам репродуктивного віку, хворим на гострий необструктивний пієлонефрит (ГНП), шляхом оцінки впливу оваріально-менструального циклу (ОМЦ) та хронічних запальних захворювань органів малого таза (ХЗЗОМТ) на патогенез ГНП та визначення критерію прогнозування характеру його перебігу. Встановлено, що з максимальною частотою ГНП починається у період з 20-го по 5-й день ОМЦ (лютеїнова та менструальна фази) в осіб без супутніх ХЗЗОМТ, а у період із 6-го по 19-й день циклу ГНП достовірно частіше виникає за наявності ХЗЗОМТ. У разі початку ГНП у період з 20-го по 5-й день ОМЦ прогнозується несприятливий перебіг хвороби, який вимагає направлення пацієнтки для лікування в умовах стаціонару; у період із 6-го по 19-й день – легкий варіант перебігу, за якого лікування може проводитись амбулаторно під динамічним контролем уролога або лікаря загальної практики – сімейної медицини. Отже, визначення періоду ОМЦ, у який виникає захворювання, виступає критерієм прогнозування характеру перебігу ГНП у жінок репродуктивного віку. Його застосування забезпечує персоніфікований підхід у виборі виду спеціалізованої допомоги у цієї категорії пацієнток.

Ключові слова: гострий необструктивний пієлонефрит, жінки репродуктивного віку, оваріально-менструальний цикл, хронічні запальні захворювання органів малого таза.

Незважаючи на досягнення у вивченні етіології й патогенезу, в розробці нових методів діагностики та лікування, інфекції сечовивідних шляхів (ІСШ) залишаються групою найбільш поширених захворювань, які у світовій популяції щорічно уражають 150 млн осіб (Foxman B., 2014; O'Brien V.P. et al., 2016). Хоча інфікуватися можуть як чоловіки, так і жінки, ІСШ традиційно вважаються хворобою жінок, серед яких 50% страждають від них упродовж усього життя (Пасечніков С.П., 2015; Сайдакова Н.О. та співавт., 2016). Більш ніж у 25% пацієнток інфекція рецидивує протягом 6 міс (Scholes D. et al., 2000; O'Brien V.P. et al., 2016). Враховуючи зростання резистентності уропатогенів і рецидивів гострого пієлонефриту, останніми роками спостерігається неефективність антибактеріальних препаратів (Gupta K. et al., 2001; Al-Badr A. et al., 2013). Темп підвищення захворюваності на пієлонефрит серед дорослих постійно зростає. Так, якщо в Україні 1988 р. поширеність гострих інфекцій нирок серед дорослого населення становила 1034,2 випадку на 100 тис. чоловік, то 2016 р. — уже 1556,1 (Сайдакова Н.О. та співавт., 2017).

Гострий пієлонефрит є найбільш поширеним та загрозливим серед ІСШ щодо можливих ускладнень, порушення функції й навіть втрати нирки (Kolesnyk M. et al., 2013; Романенко О.А., 2015). Виходячи з гендерних особливостей цієї патології, найбільш уразливою категорією населення є жінки репродуктивного віку. Для прийняття рішення при виборі виду допомоги, що надається в умовах стаціонару або поліклініки, необхідно керуватися не лише об'єктивними даними стану пацієнтки, а й можливістю передбачити перебіг захворювання (Руденко А.В. та співавт., 2012; Степанова Н.М. та співавт., 2013). Факторами, які ускладнюють перебіг захворювання й підвищують імовірність розвитку ускладнень, є вагітність, сечокам'яна хвороба, цукровий діабет, імуносупресія, похилий вік, недавній прийом антибіотиків тощо (Stulberg J.J. et al., 2018).

Водночас за відсутності вищезазначених факторів ризику, наприклад при гострому необструктивному пієлонефриті (ГНП), не завжди можна прогнозувати ймовірний характер перебігу захворювання, необхідність у госпіталізації або можливість проходження курсу лікування амбулаторно без шкоди для здоров'я.

Ембріологічна й анатомічна спільність сечових і статевих шляхів багато в чому зумовлює їхню фізіологічну та патофізіологічну, імунологічну та бактеріальну взаємозалежність (Лебідь Л.О., 2005; Chang U.I. et al., 2015; Ромашенко О.В. та співавт., 2017). Разом із тим у патогенезі гострого пієлонефриту залишається недослідженою роль гормональних факторів ОМЦ, під впливом яких жіночий організм знаходиться постійно протягом усього репродуктивного періоду.

Дані щодо взаємозалежності між фазою ОМЦ та характером перебігу ГНП у диференційній і топичній діагностиці ІСШ у доступній літературі вкрай обмежені, що диктує необхідність проведення досліджень, спрямованих на вирішення зазначених проблем. Це буде сприяти покращенню якості діагностики, результатів лікування та профілактики несприятливого перебігу ГНП у жінок репродуктивного віку, що зумовило необхідність проведення дослідження і визначило його мету.

Мета дослідження полягала у підвищенні ефективності надання медичної допомоги жінкам репродуктивного віку,

хворим на ГНП, шляхом оцінки впливу ОМЦ та ХЗЗОМТ на патогенез захворювання й визначення критерію прогнозування характеру його перебігу.

Методи дослідження: стандартні (клініко-лабораторні, мікробіологічні, інструментальні), визначені клінічним протоколом, імунологічні, статистичні — відношення шансів, критерій Пірсона, критерій Стюдента, діагностична ефективність. У роботі використано наступні методи аналізу: анамнестичний, бібліосемантичний, структурно-логічний, аналітико-синтетичний, однофакторний кореляційний, компаративний, математичний, описово-моделювання та експертних оцінок.

Матеріали та методи дослідження

Дослідження проводилось у клініці кафедри урології Національного медичного університету ім. О.О. Богомольця на базі Олександрівської клінічної лікарні м. Києва, в лабораторії мікробіології, вірусології та мікології й у відділі епідеміології та організаційно-методичної роботи ДУ «Інститут урології НАМН України». Дослідження представлено ретроспективним та проспективним аналізом даних. За допомогою отриманих результатів ретроспективного дослідження вивчалися особливості госпіталізованої захворюваності на ГНП серед жінок репродуктивного віку за десятирічний період спостереження. За роками вивчення було виділено два п'ятирічні періоди: 2006–2010 та 2011–2015 рр. Дослідження представлено суцільним спостереженням при гніздовій та типологічній вибірках. Проведено аналіз 1263 випадків госпіталізації жінок репродуктивного віку з ГНП.

Загальну сукупність спостережень, що стала об'єктом проспективного дослідження, становили 292 пацієнтки репродуктивного віку, які були представлені декількома групами: I група — 173 жінки із ГНП та супутніми ХЗЗОМТ, а саме вагінітом, ендометритом, сальпінгітом, оофоритом; II група — 59 осіб із ГНП без супутніх ХЗЗОМТ та III група — 30 жінок із ХЗЗОМТ. Для порівняльного аналізу отриманих результатів паралельно було аналогічно обстежено 30 клінічно здорових осіб, яких включили до контрольної групи. За типологічними ознаками відібрано жінок репродуктивного віку з ГНП у період з 2016 по 2017 р. Усі пацієнтки груп спостережень потрапили до стаціонару за терміновими показаннями. При цьому комплекс скарг, ознак, параметрів, що зумовлювали їхній стан, були різного ступеня вираженості, як і тривалість перебігу захворювань.

При обстеженні враховували урологічний і гінекологічний анамнез, день ОМЦ, на який розвивалося захворювання. На основі огляду гінеколога протягом перших днів перебування пацієнтки в умовах стаціонару формували діагноз. Середнє значення тривалості ОМЦ у досліджуваних жінок становило 28 ± 2 дні («ідеальний» цикл).

Комплексне мікробіологічне дослідження щодо визначення етіологічної природи запалення геніталій проводили усім обстеженим у групах у динаміці спостереження. Матеріалами для дослідження слугували: виділення із піхви; зішкріб із цервікального каналу, уретри; сеча та кров. Мікробіологічні дослідження отриманого матеріалу здійснювали за допомогою культурального методу.

У змивах із піхви визначали рівень імуноглобулінів (Ig) А, М, G, Е, лактоферину та секреторного IgA (sIgA), концентрацію С3-компонента комплементу, концентрацію вільного секреторного комплементу. Визначення



С.П. Пасечніков



П.О. Самчук

рівнів IgG, IgA, IgM у сироватці крові проводили за методом Manchini з використанням моноспецифічних антисироваток, вмісту IgE в сироватці крові — за допомогою ІФА.

Імунологічне обстеження, що включало дослідження показників інтерферонового статусу, продукції фактора некрозу пухлини клітинами периферичної крові, функціональної активності фагоцитарних клітин периферичної крові (моноцитів і нейтрофілів), показників клітинного та гуморального (загального й місцевого) імунітету, проводили в динаміці.

Виявлення імунних порушень визначали за формулою, запропонованою 1995 р. О.Н. Земськовим. Імунна недостатність визначалась, якщо при розрахунках отримували негативне значення, а позитивні значення розцінювалися як ознака гіперфункції імунної системи. Першому ступеню імунних порушень відповідало значення, яке лежить в інтервалі від 1 до 33%, другому — від 34 до 66%, третьому — >66%. Була використана прогностична таблиця несприятливого перебігу ГНП (Сайдакова Н.О., Пасечніков С.П., Самчук П.О. та співавт., 2017) та обраховано нормативно-інтенсивний показник (НІП). Далі ці групи осіб були розподілені за фазами ОМЦ. На наступному етапі виділялися групи ризику. За результатами математичного аналізу була обчислена мінімальна і максимальна вірогідність несприятливого перебігу ГНП, проміжок між якими відноситься до категорії підвищеної уваги. Несприятливий перебіг визначали за такими показниками, як тривала гіпертермія ($\geq 39^\circ\text{C}$) — понад 3 доби від початку антибактеріальної терапії, рівень гемоглобіну 100–110 г/л, лейкоцитарний показник у межах 70–119 ум. од., лейкоцитоз $\geq 15 \times 10^9/\text{л}$, ШОЕ ≥ 31 мм/год, лейкоцити в полі зору ≥ 100 , бактеріурія. За сумою ознак виділено три групи ризику несприятливого перебігу ГНП. До першої групи входили пацієнтки з НІП $< 5,26$, що характеризує легкий перебіг захворювання і доцільність лікування в амбулаторних умовах. До другої групи ризику відносились пацієнтки з НІП від 5,27 до 8,97, лікування яких може проводитись в амбулаторних умовах під динамічним контролем уролога або лікаря загальної практики — сімейної медицини. До третьої групи увійшли пацієнтки з НІП $> 8,97$ із максимально високим ризиком несприятливого перебігу хвороби і необхідністю госпіталізації.

Результати дослідження, їх аналіз та обговорення

За роки дослідження кількість госпіталізованих жінок репродуктивного віку, хворих на ГНП, збільшилася з 2006 по 2010 р. на 11,8%, а з 2010 по 2015 р. — на 15,6%; загалом на 29,3%, що свідчить про зростання захворюваності та логічно відображає загальні тенденції щодо динаміки захворювань сечових шляхів як в Україні, так і у світовій популяції.

Продовження на стор. 8.



СОРЦЕФ®

ЦЕФІКСИМ

ВІРНИЙ ВИБІР



СОРЦЕФ®

400 мг таблетки

100 мг/5мл гранули для приготування суспензії

КОРОТКА ІНСТРУКЦІЯ ДЛЯ МЕДИЧНОГО ЗАСТОСУВАННЯ

Діюча речовина: cefixime;

Лікарська форма. Таблетки, вкриті плівковою оболонкою.

Гранули для приготування суспензії

Фармакотерапевтична група. Антибактеріальні засоби для системного застосування. Бета-лактамі антибіотики. Цефалоспорины третього покоління. Код АТХ J01D D08.

Показання. Інфекційно-запальні захворювання, спричинені чутливими до препарату мікроорганізмами:

- інфекції верхніх дихальних шляхів (у тому числі запалення середнього вуха) та інші інфекції верхніх дихальних шляхів (синусит, фарингіт, тонзиліт бактерійної етіології) у випадку відомої або підозрюваної стійкості збудника до інших часто використовуваних антибіотиків, або в разі ризику неефективності лікування;
- інфекції нижніх дихальних шляхів (у тому числі гострий бронхіт і загострення хронічного бронхіту);
- інфекції сечовивідних шляхів (у тому числі цистит, цистоуретрит, неускладнений пієлонефрит).

Спосіб застосування та дози. Прийом їжі не впливає на всмоктування цефіксиму. Зазвичай курс лікування становить 7 днів, за необхідності — до 14 днів. При лікуванні неускладнених циститів курс лікування становить 3 дні.

Дорослі і діти старше 12 років з масою тіла більше 50 кг рекомендована доза становить 400 мг (одна таблетка) на добу одноразово або 200 мг (половина таблетки) кожні 12 годин залежно від тяжкості захворювання.

Пацієнти літнього віку: призначати препарат у рекомендованій для дорослих дозі. Слід контролювати функцію нирок і скоригувати дозу при тяжкій нирковій недостатності (див. «Дозування при нирковій недостатності»).

Умови зберігання. Зберігати при температурі не вище 25 °С.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник. Алкалоїд АД-Скоп'є.

Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності.

Бульвар Олександра Македонського, 12, Скоп'є, 1000, Республіка Македонія.



ЗМІСТ

УРОЛОГІЯ

Тактика ведения пациентов с мочекаменной болезнью во время пандемии COVID-19
С. Проьетти, Ф. Габбарди, Дж. Джусти..... **2**

Сучасна стратегія лікування хворих на доброякісну гіперплазію передміхурової залози та симптомів нижніх сечових шляхів **3-4**

Клініко-патогенетичні особливості перебігу гострого необструктивного пієлонефриту у жінок репродуктивного віку
С.П. Пасечніков, П.О. Самчук..... **5, 8**

Новые возможности диагностики и лечения урологических заболеваний
По материалам конгресса Ассоциации урологов Украины
А.В. Шуляк, И.В. Радьков, А.О. Шевчук и др. **13-18**

Сучасні принципи діагностики та раціональної антибактеріальної терапії інфекційних захворювань органів сечовивідної системи та малого таза
С.П. Пасечніков, О.А. Бурка **20-22**

Оценка эффективности применения фитопрепарата Канефрон® Н в комплексном лечении пациенток с хроническим циститом
А.В. Давыдов, А.И. Неймарк **23**

Тактика ведення хворих із безсимптомною бактеріурією, циститом і пієлонефритом
Рекомендації Європейської асоціації урології 2019..... **26-27**

Пути оптимизации консервативной терапии дизурических расстройств **29**

Влияние пандемии COVID-19 на оказание медицинской помощи пациентам с урологическими заболеваниями
G. Jayram, B. Lowentritt..... **35**

ІНФЕКЦІЙНІ ХВОРОБИ

Турбулентні газові хмари та респіраторна передача збудника: потенційні можливості зниження розповсюдження COVID-19 **34**

ОНКОУРОЛОГІЯ

Схеми лікування метастатичної нирково-клітинної карциноми у повсякденній клінічній практиці та побічні ефекти від застосовуваних препаратів
Аналіз великої бази даних страхових медичних відшкодувань США..... **9-12**

November-2019: новини вітчизняної та світової онкоурології
Е.О. Стаховський, З.П. Федоренко, С.Л. Семко..... **30**

ДАЙДЖЕСТ

Опыт применения антибактериального препарата Эспа-фоцин при лечении острого неосложненного цистита у женщин **19**

СЕКСОЛОГІЯ

Аванафіл для лікування чоловіків з еректильною дисфункцією
Систематичний огляд та метааналіз рандомізованих контрольованих досліджень **24**

МІЖДИСЦИПЛІНАРНІ ПРОБЛЕМИ

Сравнение различных типов вакцин против ВПЧ и режимов их дозирования для профилактики заболеваний, вызванных данным вирусом, у женщин и мужчин
H. Bergman, B.S. Buckley, G. Villanueva и др. **33**

Медична газета «Здоров’я України».

Тематичний номер «Урологія. Нефрологія. Андрологія»

Редакційна колегія

К.М. Амосова, д. мед. н., професор, член-кореспондент НАМН України, завідувач кафедри внутрішньої медицини № 2, ректор НМУ ім. О.О. Богомольця МОЗ України

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

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

Б.М. Венцківський, д. мед. н., професор, член-кореспондент НАМН України, завідувач кафедри акушерства і гінекології № 1 НМУ ім. О.О. Богомольця МОЗ України

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

Ю.В. Вороненко, д. мед. н., професор, академік НАМН України, ректор НМАПО ім. П.Л. Шупика МОЗ України

С.І. Герасименко, д. мед. н., професор, заступник директора з науково-лікувальної роботи ДУ «Інститут травматології та ортопедії НАМН України»

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

І.І. Горпинченко, д. мед. н., професор, директор Українського інституту сексології та андрології, головний сексопатолог МОЗ України

Д.Д. Іванов, д. мед. н., професор, завідувач кафедри нефрології НМАПО ім. П.Л. Шупика МОЗ України, головний дитячий нефролог МОЗ України

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

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

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

Б.М. Маньковський, д. мед. н., професор, член-кореспондент НАМН України, завідувач кафедри діабетології НМАПО ім. П.Л. Шупика МОЗ України, головний ендокринолог МОЗ України

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

Ю.М. Мостовой, д. мед. н., професор, завідувач кафедри пропедевтики внутрішніх хвороб Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова МОЗ України

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

Е.О. Стаховський, д. мед. н., професор, завідувач науково-дослідного відділення пластичної та реконструктивної онкоурології ДУ «Національний інститут раку» МОЗ України, головний уролог МОЗ України

І.М. Трахтенберг, д. мед. н., професор, академік НАМН України, член-кореспондент НАН України, завідувач відділу токсикології ДУ «Інститут медицини праці НАМН України»

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

П.Д. Фомін, д. мед. н., професор, академік НАМН України, завідувач кафедри хірургії № 3 НМУ ім. О.О. Богомольця МОЗ України

В.І. Цимбалюк, д. мед. н., професор, академік НАМН України, президент НАМН України, заступник директора ДУ «Інститут нейрохірургії ім. А.П. Ромоданова НАМН України»

В.П. Черних, д. ф. н., д. х. н., професор, член-кореспондент НАН України, ректор Національного фармацевтичного університету МОЗ України

Медична газета «Здоров’я України».

Тематичний номер «Урологія. Нефрологія. Андрологія»

ЗАСНОВНИК – ІВАНЧЕНКО ІГОР ДМИТРОВИЧ

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

ГЕНЕРАЛЬНИЙ ДИРЕКТОР	Ігор Іванченко	Свідоцтво КВ № 21156-10956Р від 16.12.2014 р.
ДИРЕКТОР З РОЗВИТКУ	Людмила Жданова	Передплатний індекс: 86683
		Редакція має право публікувати матеріали, не поділяючи точки зору авторів.
Адреса для листів: вул. Генерала Шаповала, 2, м. Київ, 03035. E-mail: zu@health-ua.com; www.health-ua.com		За достовірність фактів, цитат, імен, географічних назв та інших відомостей відповідають автори. Відповідальність за зміст рекламних матеріалів несе рекламодавець.
Контактні телефони: Редакція (044) 364-40-22 Відділ маркетингу (044) 364-40-27 Відділ передплати та розповсюдження (044) 364-40-29		Передрук матеріалів допускається тільки з дозволу редакції. Рукописи не повертаються і не рецензуються.
Газету віддруковано у ТОВ «ПРИНТ МЕДІА» 04053, м. Київ, Взнєсенський узвіс, буд. 14, офіс 16/50. Підписано до друку березень 2020 р. Замовлення № 0175. Наклад 12 000 прим.		Медична газета «Здоров’я України». Тематичний номер «Урологія. Нефрологія. Андрологія» є спеціалізованим виданням для медичних установ та лікарів.

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

Клініко-патогенетичні особливості перебігу гострого необструктивного пієлонефриту у жінок репродуктивного віку

Продовження. Початок на стор. 5.

Встановлено, що кожен другий випадок ГНП припадав на вік 19-35 років. У 2006 р. частота випадків становила $69,5 \pm 2,2\%$, яка з часом вірогідно зросла до $75,1 \pm 2,1\%$ у 2015 р. ($p < 0,05$).

Відповідно до отриманих даних жінок зазначеного віку можна віднести до групи підвищеного ризику, який набуває особливого сенсу з огляду на те, що він вважається оптимальним дітородним періодом. Це знаходить пояснення в тому, що в жіночій статевій системі проблема захисту від інфекцій, що передаються статевим шляхом, пов'язана з необхідністю забезпечити успішне запліднення. Також в організмі жінок репродуктивного віку постійно відбуваються циклічні зміни рівнів статевих гормонів протягом ОМЦ, здатних виконувати роль як загального, так і місцевого фактора в патогенезі ГНП.

На наступному етапі виявлено частоту виникнення ГНП у жінок репродуктивного віку залежно від дня ОМЦ. Встановлено, що у $71,6 \pm 3,0\%$ осіб загальної групи хворих ГНП починається з 20-го по 5-й день ОМЦ (табл. 1).

Встановлено, що у жінок репродуктивного віку без супутніх ХЗЗОМТ ГНП із максимальною частотою починається у період з 20-го по 5-й день ОМЦ і цей показник становить $81,4 \pm 5,1$ проти $18,6 \pm 5,1\%$ поза межами зазначеного періоду ($p < 0,001$). У період з 6-го по 19-й день ОМЦ ГНП достовірно частіше виникає за наявності ХЗЗОМТ ($31,8 \pm 3,5$ проти $18,6 \pm 5,1\%$; $p < 0,05$).

Проведений аналіз дозволяє вважати період з 20-го по 5-й день ОМЦ, який об'єднує гестагенну та менструальну фази, найбільш небезпечним для виникнення ГНП незалежно від наявності або відсутності супутньої інфекційно-запальної гінекологічної патології.

Необхідно враховувати, що дійсне число захворювань, які розпочалися у передменструальну фазу, може значно перевищувати встановлений нами показник. Це пов'язано з неможливістю чіткого визначення частиною пацієнток дати початку захворювання. Адже біль у поперековій ділянці в передменструальний період є характерним симптомом для даного стану. Проте зазвичай із початком менструації зазначені симптоми самостійно зникають. Про наявність ГНП свідчить відчуття болю у цей період ОМЦ, додаткове приєднання гіпертермії разом з іншими загальними симптомами захворювання.

Загалом отримані результати дають можливість стверджувати, що в патогенезі ГНП важливу роль відіграють фактори гормональної регуляції ОМЦ. Враховуючи генетичну спільність розвитку та регуляції сечових і статевих органів, гормональні фактори є загальною ланкою порушення уродинаміки.

На наступному етапі статистичного опрацювання клінічного матеріалу здійснювалась інформативна оцінка факторів та виявлення ролі ОМЦ як фактора ризику розвитку несприятливого перебігу ГНП. Проведено аналіз даних 131 історії хвороб жінок репродуктивного віку, госпіталізованих із приводу ГНП. Першу групу становили 93 пацієнтки з ГНП, початок захворювання у яких припав на період з 20-го по 5-й день ОМЦ. До II групи увійшли 38 жінок із ГНП, початок захворювання у яких прийшовся на період із 6-го по 19-й день ОМЦ.

При обчисленні НІП у цих груп пацієнток отримано дані, які свідчать про те, що у $94,6 \pm 2,4\%$ хворих I групи проти $18,4 \pm 14,6\%$ II групи ($p < 0,001$) частіше виникав несприятливий перебіг ГНП (НІП $\geq 8,97$). З іншого боку, у $81,6 \pm 7\%$ пацієнток II групи проти $5,4 \pm 10,1\%$ I групи ($p < 0,001$) мав місце легкий перебіг ГНП (НІП $< 8,97$) (табл. 2).

Отже, стає очевидним той факт, що початок захворювання у період з 20-го по 5-й день ОМЦ достовірно й вагомо прогнозує несприятливий перебіг ГНП, в той час як захворювання, що розпочинається з 6-го по 19-й день ОМЦ, вірогідно має легкий перебіг.

Встановлений факт дав змогу визначити дві групи хворих із різним ступенем можливого перебігу захворювання: легким і несприятливим. Запропоновано алгоритм прогнозування характеру перебігу ГНП у жінок репродуктивного віку для визначення тактики ведення хворих та об'єктивізації вибору виду спеціалізованої допомоги — амбулаторної або стаціонарної.

Згідно з алгоритмом (рисунок), розвиток ГНП з 6-го по 19-й день ОМЦ знижує ризик несприятливого перебігу захворювання, лікування якого може проводитись амбулаторно під динамічним контролем уролога або лікаря загальної практики — сімейної медицини. Початок захворювання у період з 20-го по 5-й день ОМЦ свідчить про максимальний ризик несприятливого перебігу ГНП та необхідність лікування в умовах стаціонару.



Рис. Алгоритм прогнозування характеру перебігу ГНП у жінок репродуктивного віку

На наступному етапі було проведено комплексне дослідження факторів, які характеризують стан місцевого імунітету у жінок репродуктивного віку з ГНП та у поєднанні з ХЗЗОМТ. Визначено, що у таких пацієнток в середньому достовірно вищі, ніж у жінок контрольної групи, наступні параметри: вміст Т-супресорів — у 1,4 раза ($23,0 \pm 1,54$ та $16,1 \pm 1,2\%$; $p < 0,05$), IgM — у 1,7 раза ($1,68 \pm 0,27$ та $0,97 \pm 0,22$ г/л; $p < 0,05$) та IgA — у 1,5 раза ($2,05 \pm 0,25$ та $1,35 \pm 0,22$ г/л; $p < 0,05$), що вказує на важливу роль ХЗЗОМТ у патогенезі ГНП.

Встановлено, що у жінок із ГНП та супутніми ХЗЗОМТ у період з 20-го по 5-й день ОМЦ (IIA підгрупа) показник sIgA у 3 рази нижчий, а IgA — у 2 рази вищий порівняно з жінками, захворювання у яких розпочинається з 6-го по 19-й день ОМЦ (IIB підгрупа) ($1,4 \pm 0,41$ та $4,1 \pm 1,2$ мкг/мл; $p < 0,05$; $2,92 \pm 0,44$ та $1,43 \pm 0,22$ г/л; $p < 0,01$ відповідно). Це свідчить про значне зниження місцевого імунітету та більш виражену імунну відповідь, що зумовлюється тяжким перебігом захворювання у разі початку ГНП з 20-го по 5-й день ОМЦ (табл. 3).

Природні коливання імунного стану протягом ОМЦ є складними, але критично важливими для розуміння детермінант здоров'я жінок. Відомо, що вроджений і набутий імунітети перебувають під гормональним контролем, а імунний захист змінюється за фазами менструального циклу; зокрема, протягом секреторної фази — знижується, оптимізуючи умови запліднення та вагітності, що, однак, створює «вікно уразливості» для інфекції.

Менструальна фаза, згідно із сучасним поглядом (Grazziotti A., 2016), взагалі вважається «періодом фізіологічного запалення», тобто проявом системного локального та ендокринного запального процесу в геніталіях.

У результаті проведеного дослідження підтверджено наявність взаємозв'язку ОМЦ та імунного статусу жінок репродуктивного віку. Водночас визначено найбільш небезпечний період ОМЦ, який створює умови для захворюваності на ГНП та суттєво впливає на характер його перебігу. Вперше встановлено, що цей період триває з 20-го по 5-й день ОМЦ, тобто починаючись після овуляції й включаючи лютеїнову та менструальну фази. Саме у зазначений термін навіть у здорових жінок репродуктивного віку виникають передумови поширення інфекції у верхні сечовивідні шляхи і нирки.

Доведено також, що наявність супутніх ХЗЗОМТ додатково знижує місцевий і гуморальний імунітет, зі свого боку, підвищуючи ризик як розвитку ГНП, так і несприятливого його перебігу.

У практичному відношенні визначення періоду ОМЦ, у який виникає ГНП, являє собою абсолютно простий, доступний і водночас достовірний критерій прогнозування характеру перебігу захворювання у жінок репродуктивного віку, не потребує жодних додаткових витрат і забезпечує персоналізований підхід при виборі виду спеціалізованої допомоги (амбулаторної або стаціонарної).

Розрахунок діагностичної ефективності запропонованого методу враховував долю істинних результатів у загальному клінічному дослідженні. Істинно позитивні результати виявлено у 88 пацієнток, істинно негативні — у 31, що загалом становить діагностичну ефективність, яка дорівнює 90,8%.

Висновки

Запропоновано простий, достовірний і безвитратний критерій прогнозування характеру перебігу ГНП у жінок репродуктивного віку — визначення періоду ОМЦ, у який виникає захворювання. Його застосування забезпечує персоналізований підхід у виборі виду спеціалізованої допомоги (амбулаторної або стаціонарної). Результати роботи були представлені на конгресах Міжнародної асоціації урології (2016, 2017) та конференції «Наукові розробки в урології» Європейської асоціації урології (2018).

Подяка

Автори дослідження висловлюють подяку за плідну співпрацю професорам О.В. Ромашенко, А.В. Руденко, Н.О. Сайдаковій, ДУ «Інститут урології НАМН України».

Список літератури знаходиться в редакції.



Таблиця 1. Частота виникнення ГНП у жінок репродуктивного віку в різні дні ОМЦ							
Групи хворих	ОМЦ (дні)						p
	20-5-й			6-19-й			
	абс.	%	± m	абс.	%	± m	
ГНП + ХЗЗОМТ	118	68,2	3,5	55	31,8	3,5	p<0,001
ГНП	48	81,4	5,1	11	18,6	5,1	p<0,001
Разом	166	71,6	3,0	66	28,4	3,0	p<0,001

Таблиця 2. Характер перебігу ГНП у жінок репродуктивного віку							
НІП	Групи хворих						p
	I група			II група			
	абс.	%	± m	абс.	%	± m	
НІП ≥8,97	88	94,6	2,4	7	18,4	14,6	p<0,001
НІП <8,97	5	5,4	10,1	31	81,6	7,0	p<0,001
Всього (n=131)	93	100		38	100	5,5	p<0,001

Показники	IIA підгрупа (г/л) (n=14)	IIB підгрупа (г/л) (n=16)	p
sIgA	$1,4 \pm 0,41$	$4,1 \pm 1,2$	$p < 0,05$
IgG	$11,75 \pm 0,74$	$10,95 \pm 0,65$	$p > 0,05$
IgA	$2,92 \pm 0,44$	$1,43 \pm 0,22$	$p < 0,01$
IgM	$1,44 \pm 0,22$	$2,01 \pm 0,28$	$p > 0,05$

Схеми лікування метастатичної нирково-клітинної карциноми у повсякденній клінічній практиці та побічні ефекти від застосовуваних препаратів

Аналіз великої бази даних страхових медичних відшкодувань США

Рак нирок посідає 8-ме місце серед усіх злоякісних захворювань у США (National Cancer Institute – NCI, 2019). Найпоширенішим видом раку у дорослих є нирково-клітинна карцинома (НKK), на яку припадає майже 90% діагнозів (Ljungberg et al., 2011). У приблизно 65% пацієнтів із уперше діагностованою НKK рак є локалізованим, а у 25-30% виявляють прогресуючу або метастатичну карциному (NCI, 2019). У 20-40% осіб із обмеженим раком згодом виникають метастази. Прогноз для пацієнтів із метастатичною нирково-клітинною карциномою (мНKK) несприятливий: 5-річний рівень виживаності реєструють лише у 8-12% осіб із уперше встановленим діагнозом мНKK (NCI, 2019; American Cancer Society, 2019). Доведено, що показник виживаності без прогресування (ВБП) впливає на рівень загальної виживаності (ЗВ) (Heng et al., 2011), тому для успішного лікування осіб із мНKK дуже важливо застосовувати терапію першої лінії.

Протягом останнього десятиліття контролюючі органи США схвалили до застосування в осіб із мНKK інгібітори тирозинкінази (tyrosine kinase, ТК), інгібітори судинного ендотеліального фактора росту (vascular endothelial growth factor, VEGF), що зазначені в деяких джерелах як інгібітори ТК/VEGF, та інгібітори механічних мішеней рапаміцину (mechanistic target of rapamycin, mTOR). Ці препарати призначають в якості терапії першої лінії. Доведено, що їхня ефективність є вищою (Pal et al., 2017), ніж в інтерферону альфа (ІФН-α) та інтерлейкіну-2 (ІЛ-2), що застосовували у попередні роки (Sun et al., 2014; National Comprehensive Cancer Network – NCCN, 2019).

Лікування сунітинібом і пазопанібом, багатомішеневими інгібіторами ТК, які також діють на VEGF, підвищує частоту об'єктивної відповіді на лікування (ЧОВ) та рівень виживаності без прогресування порівняно з ІФН-α та плацебо відповідно (Motzer et al., 2007; Sternberg et al., 2010). До того ж пазопаніб не поступається за ефективністю сунітинібу: в осіб, які їх приймали, отримано зіставні показники ВБП та ЗВ (Motzer et al., 2013).

Спеціалісти Національної комплексної мережі з питань раку США (NCCN) рекомендують пацієнтам із підтвердженим діагнозом НKK лікування кількома медикаментами

з різним механізмом дії, зокрема препаратами першої лінії, сунітинібом і пазопанібом (NCCN, 2019). Однак після випуску на ринок цих ліків отримано небагато даних про їх рутинне клінічне застосування (MacLean et al., 2016; Clark et al., 2017; Miller et al., 2016). Наявні дані переважно стосуються конкретних підгруп пацієнтів або окремих терапевтичних схем. У зв'язку з появою в терапії першої лінії нових стандартів, потрібно дослідити дію протиракових препаратів «у реальному житті» і особливості їх секвенування. Крім того, важливо встановити побічні ефекти давно відомих медикаментів, що часто призначають, та рекомендованих сьогодні ліків від раку (Vogelzang et al., 2018; Rao et al., 2018). За допомогою таких досліджень лікарі, науковці та страховики отримають детальну інформацію про властивості препаратів від мНKK і про співвідношення користі та ризику при їх застосуванні.

Матеріали та методи Завдання дослідження

Завдання цього ретроспективного лонгitudного (довгострокового) популяційного обсерваційного аналізу:

- оцінка 10-річних результатів лікування препаратами для терапії мНKK першої лінії залежно від класу медикаменту та способу його застосування (протягом 2006-2015 рр.);
- описати окремі схеми терапії першої лінії, визначити вихідні характеристики і супутні захворювання пацієнтів (протягом 2011-2015 рр.).

Крім того, дослідники оцінили клінічні стани та побічні ефекти, викликані терапією першої лінії, що реєстрували після її завершення, використовували метод попереднього аналізу. При цьому було враховано клас медичних препаратів та спосіб їх застосування.

Дизайн дослідження та бази даних

У цьому дослідженні використано інформацію про адміністративні страхові медичні відшкодування США із системи Truven Health MarketScan, зокрема таких баз даних: Commercial Claims and Encounters (Commercial), Medicare Supplemental та Coordination of Benefits (Medicare). Для аналізу тенденцій лікування відібрано крос-секційні дані, а для виконання інших завдань дослідження – лонгitudні. Усі відомості про потребу учасників

у медичних препаратах та стан пацієнтів отримано із заявок на отримання страхових ліків і заявок на відшкодування медичної допомоги відповідно. Дані з бази адміністративних страхових відшкодувань MarketScan були ретроспективними.

Популяції пацієнтів та умови їх терапії

Для аналізу 10-річних тенденцій лікування використано дані пацієнтів із мНKK віком ≥18 років, що розпочали терапію першої лінії з 1 січня 2006 р. по 31 грудня 2015 р. Схеми лікування, характеристики пацієнтів і побічні ефекти ліків оцінювали для групи осіб із мНKK віком ≥18 років, які розпочали терапію першої лінії з 1 січня 2011 р. по 31 грудня 2015 р. (загальний період дослідження охоплював проміжок з 1 липня 2010 р. по 30 вересня 2016 р.). Обліковою датою вважали перший день терапії першої лінії в осіб із мНKK; при цьому спостереження за пацієнтами мало тривати не менше 6 міс, протягом усього періоду реєстрації у програмі страхування. Критерії відбору учасників дослідження наведено в табл. 1. Препарати були поділені на групи за механізмом дії: інгібітори ТК (сунітиніб, сорафеніб, пазопаніб та акситиніб)/інгібітори VEGF (бевацизумаб ± ІФН-α), інгібітори механічних мішеней рапаміцину, mTOR (темсіролімус та еверолімус). Ці ліки також класифікували за способом застосування: на пероральні (сунітиніб, сорафеніб, пазопаніб, акситиніб та еверолімус) і внутрішньовенні (бевацизумаб ± ІФН-α, темсіролімус та ІЛ-2).

Основні показники дослідження

Тривалість лікування дослідники визначили як кількість днів, що минула від облікової дати до однієї з двох дат: (1) завершення схеми лікування (яку можна було переривати на строк ≤3 міс) або (2) переходу на нове лікування через 30 днів після облікової дати. Кінцеву дату терапії першої лінії розраховували, додаючи до дати подання останньої заявки на одержання препарату першої лінії (1) кількість днів, коли пацієнт отримував пероральні ліки (за останньою заявкою), або (2) тривалість циклу внутрішньовенного лікування, вказану в інструкції для застосування препарату. У разі зміни лікування

Продовження на стор. 10.

Таблиця 1. Критерії відбору учасників дослідження (лонгitudний аналіз)	
	Пацієнти, n
Критерії включення	
≥2 заявки на страхове відшкодування з кодом 189.0 за МКХ-9 або кодом C64.xx за МКХ-10, що позначають злоякісне новоутворення нирки, подані в різні дні (з проміжком ≥30 днів) протягом облікового періоду	77565
Перша (за все життя пацієнта) заявка на препарат від мНKK першої лінії (сунітиніб, пазопаніб, бевацизумаб ± ІФН-α, темсіролімус, еверолімус, сорафеніб, акситиніб, ІЛ-2), подана протягом облікового періоду, який має охоплювати щонайменше 30 днів до дати подання першої заявки і весь період включення в дослідження (пацієнтів, які отримали два різних препарати з проміжком у 5 днів, виключали)	5813
Вік учасників ≥18 років станом на облікову дату	5788
Пацієнт відповідав критеріям реєстрації у програмі страхування протягом 6 міс до облікової дати й упродовж 6 міс після неї	2565
Загальна кількість пацієнтів, які відповідали всім критеріям включення	2565
Критерії виключення	
Ознаки ПКК (≥1 заявки), виявлені протягом 30 днів до облікової дати, що тривали протягом усього періоду спостереження. Діагноз ПКК встановлено на підставі отримання пацієнтом препарату від ПКК	2426
≥2 заявки на страхове відшкодування терапії одного випадку первинного раку, поданих протягом 6 міс до облікової дати включно (за винятком заявок на відшкодування терапії органів, у які зазвичай метастазує первинна НKK, наприклад легень, кісток, мозку та печінки)	1992
Примітки: Для пацієнтів, які отримували комбіноване лікування бевацизумабом + ІФН-α, обліковою датою вважався день першого подання заявки на будь-який препарат. Інша заявка на отримання ліків мала бути подана протягом 30 днів після першої, щоб підтвердити комбінований характер лікування; ПКК – перехідноклітинна (уротеліальна) карцинома.	

Схеми лікування метастатичної нирково-клітинної карциноми у повсякденній клінічній практиці та побічні ефекти від застосовуваних препаратів

Аналіз великої бази даних страхових медичних відшкодувань США

Продовження. Початок на стор. 9.

протягом 30 днів від первинної облікової дати, тобто призначення пацієнту іншого препарату, ці ліки вважали препаратом першої лінії, а початок його застосування — обліковою датою терапії першої лінії.

Крім того, визначали час, що минув до початку терапії другої лінії (time to 2 line treatment, TT2T). Початком терапії другої лінії вважався перший день нового лікування, ініційованого через більш ніж 30 днів від облікової дати, або день відновлення терапії першої лінії після перерви, що тривала >3 міс.

Дослідники враховували основні супутні захворювання учасників,

зокрема неонкологічні, і визначали в кожного з них модифікований індекс коморбідності Дейо — Чарлсона (DCCI). Вищий індекс відповідав більшому тягареві коморбідності (Klabunde et al., 2000; Deyo et al., 1992). Вторинні метастази обліковували за допомогою кодів Клінічної модифікації Міжнародної класифікації хвороб (МКХ) дев'ятого та десятого переглядів (МКХ-9/МКХ-10-KM) і класифікували їх на метастази у легені (197.0-197.3, C78.0—C78.3), печінку (197.7, C78.7), мозок (198.3, 198.4, C79.3, C79.49), кістки (198.5, C79.5) та інші ділянки.

Побічні ефекти, викликані терапією, реєстрували на підставі вказаних

у документах пацієнта кодів МКХ-9-KM та МКХ-10-KM і заявок на адміністративні страхові відшкодування, поданих упродовж періоду лікування, не пізніше ніж через 30 днів після останньої заявки на препарат першої лінії.

Результати

Десятирічні тенденції початкової терапії першої лінії в осіб із мНKK: крос-секційний аналіз

З 2006 по 2015 р. дослідники щорічно оцінювали 325-508 осіб (рисунок). Протягом 10-річного періоду дослідження пацієнти значно частіше розпочинали лікування інгібіторами ТК/VEGF, ніж інгібіторами mTOR або ІЛ-2. У 2006-2009 рр. початкову терапію інгібіторами ТК/VEGF отримували 91-95,7% учасників, у 2009 р. цей показник був нижчим і становив 70,5%, а з 2009 по 2015 р. — 71,5-84,5% (рис., а). Тенденції застосування окремих препаратів у 2009-2015 рр. були такими: пацієнтам рідше призначали сунітиніб (61,8-35,1%) і збільшувалась кількість осіб, які приймали пазопаніб (0,4-38,9%) (рис., б). Початкове лікування інгібіторами VEGF, що передбачало переважно монотерапію бевацизумабом, отримували 3,3-10,1% осіб (у 2006-2015 рр.); при цьому не виявлено тенденції до більшої або меншої кількості призначень. Кількість пацієнтів, які застосовували інгібітори mTOR, зазвичай темсіролімус, швидко зросла з 2,6% у 2008 р. до 21,7% у 2009 р., а надалі — стрімко знизилась до 8,8% у 2015 р. Під час дослідження пацієнти набагато частіше приймали пероральні препарати, ніж внутрішньовенні. Однак упродовж 2006-2009 рр. частка осіб, які отримували початкову пероральну терапію, зменшилась з 95,7 до 73,6%, а кількість учасників, яким вводили ліки внутрішньовенно, збільшилась з 4,3 до 26,4%. Після 2009 р. частка пацієнтів, яким призначено початкову пероральну терапію, становила 76,2-87,3%, а внутрішньовенні препарати застосовували 12,7-23,8% осіб (рис., а).

Вихідні клінічні та демографічні характеристики пацієнтів і схеми лікування першої лінії: лонгітюдний аналіз

У період з 2011 по 2015 р. терапію першої лінії розпочали 1992 особи із мНKK, які відповідали критеріям лонгітюдного аналізу (табл. 1). Медіана періоду спостереження за когортами (Q1-Q3) становила 15,6 (10,2-25,9) міс. Медіанний вік учасників становив 62 роки. За статтю серед пацієнтів переважали чоловіки (70%), а за місцем проживання — жителі міст (82%). Середній модифікований DCCI становив 0,7, хоча у 63% пацієнтів не було зареєстровано супутніх захворювань. Найбільш поширеними супутніми

захворюваннями (що виявляли у >10% пацієнтів) були діабет (27%), хронічна хвороба нирок (20%), захворювання печінки (18%) та хронічне обструктивне захворювання легень (12,6%).

Схеми лікування учасників наведені в табл. 2. Загальна кількість пацієнтів, які застосовували інгібітори ТК/VEGF, становила 1752 особи (88%), тоді як інгібітори mTOR приймали 233 учасники (12%). 1674 пацієнти (84%) отримували пероральну терапію, а 318 осіб (16%) — внутрішньовенну. Для лікування першої лінії найчастіше призначали сунітиніб (n=849); іншими поширеними препаратами були пазопаніб (n=631), темсіролімус (n=157) і бевацизумаб (n=149). Бевацизумаб призначено 154 пацієнтам, але лише 3% із них (n=5) застосовували його у комбінації з ІФН-α.

Дослідники спробували визначити, які фактори впливали на вибір конкретного класу ліків або способу їх застосування. Вчені порівнювали вихідні характеристики пацієнтів, які приймали інгібітори ТК/VEGF та mTOR, за допомогою багатофакторного аналізу. Встановлено, що пацієнтам із вихідною застійною серцевою недостатністю, вторинними кістковими метастазами або вторинними метастазами у печінку й особам, які розпочали терапію першої лінії у 2011 або 2012 р. (порівняно з учасниками, які почали її в 2015 р.), більш часто призначали інгібітори mTOR. На противагу цьому пацієнти із супутнім діабетом частіше отримували інгібітори ТК/VEGF, ніж особи без діабету.

За даними багатофакторного аналізу пероральної та внутрішньовенної терапії, пацієнти з вихідними вторинними метастазами в легені або з іншими вихідними метастазами (крім уражень легень/печінки/мозку/кісток) частіше приймали пероральне лікування, ніж особи без таких метастазів. Пацієнти, які не досягли пенсійного віку, й особи, які розпочали терапію першої лінії у 2011-2012 рр. (порівнюючи з особами, які почали її в 2015 році), більш часто отримували внутрішньовенні препарати, ніж пероральні.

Тривалість терапії першої лінії, час, що минув до початку терапії другої лінії (TT2T) та характеристика схем лікування другої лінії: лонгітюдний аналіз

Серед 1992 пацієнтів, які отримували таргетну терапію першої лінії, медіанна тривалість лікування становила 5,9 міс (табл. 2). Медіанна тривалість терапії інгібіторами ТК/VEGF (6,3 міс) була довшою, ніж тривалість лікування інгібіторами mTOR (3,9 міс). Аналогічно, медіанна тривалість лікування пероральними препаратами (6,6 міс) перевищувала тривалість внутрішньовенної терапії (3,4 міс). Медіана початку терапії другої лінії становила 9,1 міс (див. табл. 2). Серед пероральних препаратів найдовшу медіанну тривалість лікування (12,0 міс) зареєстровано для акситинібу. До того ж у цього препарату була найвища медіана тривалості лікування і TT2T (4,0 і 8,0 міс відповідно). У пацієнтів, які отримували

Продовження на стор. 12.

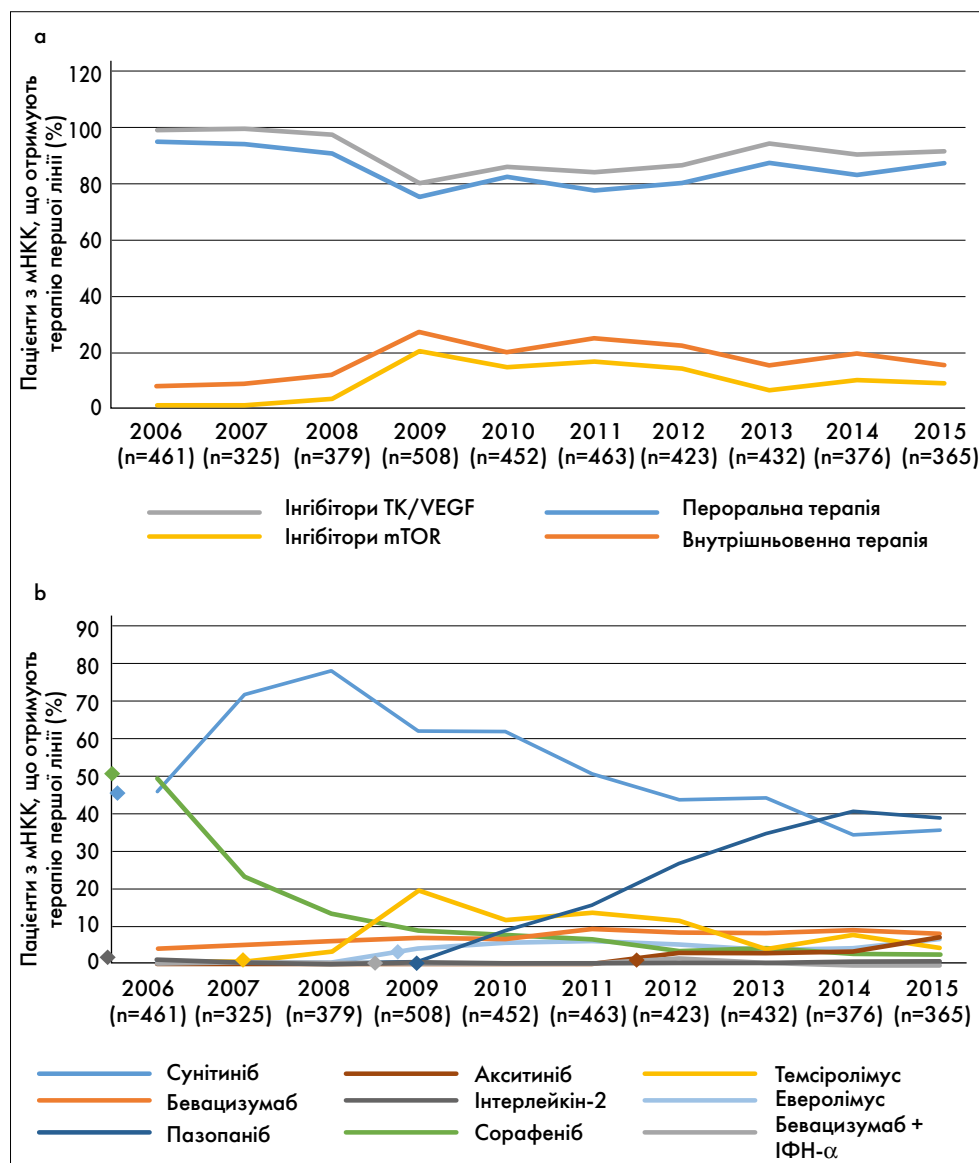


Рис. Тенденції терапії першої лінії в осіб із мНKK за класом медичних препаратів та способом їх застосування (2006-2015 рр.)

а) Тенденції лікування за класом медичних препаратів та способом їх застосування. Пацієнтам призначали такі інгібітори ТК/VEGF: сунітиніб, пазопаніб, сорафеніб, акситиніб та бевацизумаб ± ІФН-α. З інгібіторів mTOR застосовували темсіролімус та еверолімус.

Для пероральної терапії призначали сунітиніб, пазопаніб, сорафеніб, акситиніб та еверолімус, а для внутрішньовенної — бевацизумаб ± ІФН-α, темсіролімус та ІЛ-2.

При порівнянні пероральної (синя лінія) та внутрішньовенної (оранжева лінія) терапії щорічна кількість пацієнтів у кожній групі становила 100%. При порівнянні інгібіторів ТК/VEGF (сіра лінія) та mTOR (жовта лінія) кількість учасників кожної групи могла бути меншою ніж 100% (не враховано препарати ІЛ-2, які щороку отримували <1% пацієнтів).

б) Тенденції індивідуального лікування. На графіку кожен показник відповідає терапії вказаним препаратом протягом усього року. Ромбами позначено приблизні терміни схвалення препарату Управлінням із контролю якості харчових продуктів та медикаментів США (FDA). Препарати, схвалені до застосування раніше 2006 р., вказані на осі у.

На діаграмі позначено дати схвалення деяких препаратів першої лінії, зокрема сунітинібу (26 січня 2006 р.), пазопанібу (19 жовтня 2009 р.), бевацизумабу ± ІФН-α (31 липня 2009 р.), темсіролімусу (30 травня 2007 р.) та ІЛ-2 (5 травня 1992 р.), і другої лінії, зокрема сорафенібу (20 грудня 2005 р.), акситинібу (27 січня 2012 р.), еверолімусу (30 березня 2009 р.). Щорічна сума пацієнтів, які отримували кожен із призначених препаратів, становила 100%.

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



СИЛА для руху вперед

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



Рекомендований для
1-ї лінії терапії НКК²⁻⁴



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

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

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

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

1. Escudier B, Porta C, Bono P, et al. J Clin Oncol. 2014; 32 (14): 1412-1418. 2. Escudier B, Porta C, Schmidinger M, et al. Ann Oncol. 2014; 25 (suppl 3): iii49-iii56. 3. Ljungberg B, Bensalah K, Bex A, et al. EAU guidelines. Updated March 2016. <http://uroweb.org/guideline/renal-cell-carcinoma>. 4. NCCN Guidelines for Kidney Cancer. V. 2. 2016 — Web Conference. <http://www.nccn.org>. 5. Інструкція з медичного застосування препарату Вотрієнт. 6. Sternberg C.N., Davis L.D., Mardik J. et al. J Clin Oncol. 2010; 28(6): 1061-1068. 7. Sternberg C.N., Hawkins R.E., Wagstaff J. et al. Eur J Cancer. 2013; 49(6): 1287-1296. 8. Motzer R.J., Hutson T.E., McCann L. et al. N Engl J Med. 2014. May 1; 370(18): 1769-1770. 9. Motzer R.J., Hutson T.E., Cella D. et al. N Engl J Med. 2013 Aug 22; 369(8): 722-731. 10. www.votrient.com.

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

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

Схеми лікування метастатичної нирково-клітинної карциноми у повсякденній клінічній практиці та побічні ефекти від застосовуваних препаратів

Аналіз великої бази даних страхових медичних відшкодувань США

Продовження. Початок на стор. 9.

Таблиця 2. Схеми терапії першої лінії, їх тривалість та час, що минув до початку терапії другої лінії (TT2T)

Терапія першої лінії	Пацієнти, n	Медіанна тривалість терапії першої лінії (95% CI), міс ^a	Медіана TT2T (95% CI), міс ^a
Усі пацієнти	1992	5,9 (5,5; 6,4)	9,1 (8,5; 10,0)
Клас			
Інгібітор TK/VEGF	1752	6,3 (5,8; 6,7)	9,8 (8,9; 10,4)
Інгібітор mTOR	233	3,9 (3,4; 4,8)	6,0 (4,6; 7,1)
Спосіб застосування			
Пероральний	1674	6,6 (6,0; 7,3)	9,4 (8,6; 10,2)
Внутрішньовенний	318	3,4 (2,7; 3,9)	7,3 (6,0; 9,9)
Препарат			
Сунітиніб (інгібітор TK; пероральний)	849	6,5 (5,9; 7,6)	9,4 (8,5; 10,3)
Сорафеніб (інгібітор TK; пероральний)	62	4,7 (3,3; 9,8)	8,4 (4,8; 12,6)
Пазопаніб (інгібітор TK; пероральний)	631	7,0 (6,0; 8,0)	9,3 (8,2; 10,6)
Акситиніб (інгібітор TK; пероральний)	56	12,0 (7,4; 18,8)	14,4 (7,7; 22,3)
Бевацизумаб (інгібітор VEGF; внутрішньовенний)	149	2,8 (1,8; 4,4)	22,5 (11,7; НД)
Еверолімус (інгібітор mTOR; пероральний)	76	4,0 (3,2; 6,1)	8,0 (3,6; 11,3)
Темсіролімус (інгібітор mTOR; внутрішньовенний)	157	3,9 (3,0; 4,8)	5,7 (4,3; 6,7)

Примітки: CI – довірчий інтервал; ^a – визначено за методом Каплана – Меєра; НД – немає даних.

внутрішньовенну терапію, медіанна тривалість лікування темсіролімусом та бевацизумабом становила 3,9 та 2,8 міс відповідно, а медіана TT2T – 5,7 міс для темсіролімусу й 22,5 міс для бевацизумабу. Із 1992 пацієнтів, які отримували терапію першої лінії, 52,8% (n=1052) було призначено препарати другої лінії. Середня тривалість спостереження за учасниками, які приймали терапію другої лінії, та особами, які її не застосовували, становила 17,2 та 14,4 міс відповідно. Найбільш поширеним препаратом другої лінії був еверолімус, що отримували 15,2% із 1992 пацієнтів; крім того, часто застосовували акситиніб (10,7%) і ніволумаб (4,6%). Під час терапії другої лінії інгібітори TK/VEGF отримували 28% пацієнтів, а інгібітори mTOR – 20% осіб. 41% пацієнтів, які отримували лікування другої лінії, приймали

пероральні препарати, а 12% – внутрішньовенні (зокрема, ніволумаб).

Побічні ефекти, викликані терапією: лонгітюдний аналіз

Три найбільш поширені побічні ефекти, які виникали протягом лікування першої лінії або в межах 30 днів після його завершення: нудота/блювання (127,2 випадку на 100 пацієнто-років), гіпертензія (69,1 випадку на 100 пацієнто-років) та ниркова недостатність (44,5 випадку на 100 пацієнто-років). Крім нудоти/блювання і ниркової недостатності в учасників часто виявляли гіпертонію (в осіб, які приймали пероральні препарати або інгібітори TK/VEGF) та анемію (у пацієнтів, яким було призначено внутрішньовенне лікування, та осіб, які отримували таргетну терапію інгібіторами mTOR). Ці патологічні стани

були найпоширенішими побічними явищами, які реєстрували під час порівняльного аналізу препаратів і способів їх застосування.

Обговорення

У зв'язку з появою нових препаратів від мНKK першої та другої лінії та необхідністю їх правильного секвенування, важливо знати специфіку лікування різними препаратами «у реальному житті» та їх побічні ефекти. Отримавши таку інформацію, можна встановити стандарти медичної допомоги у пацієнтів із мНKK, оцінювати дотримання ними вимог клінічних настанов та враховувати співвідношення ризику і користі конкретного препарату при виборі терапії.

Цей ретроспективний аналіз проведено, щоб оцінити схеми протиракового лікування і відповідні побічні ефекти. Він ґрунтується на даних про страхові відшкодування, які виплачували у США великій популяції пацієнтів із мНKK під час їх лікування «у реальному житті». Щоб встановити тенденції початкового лікування впродовж 10 років, дослідники виконали крос-секційний аналіз. Лонгітюдні дані використано, щоб визначити оптимальну схему терапії, вихідні захворювання, які впливали на лікування, і побічні ефекти препаратів, що виникають у рутинній медичній практиці.

За даними крос-секційного аналізу тенденцій лікування, під час терапії першої лінії зазвичай призначали препарати, схвалені FDA та зазначені у клінічних настановах NCCN (за деякими винятками). Дослідники відзначили, що невдовзі після випуску інгібіторів TK їх почали призначати багатьом пацієнтів із мНKK. Особливо часто застосовували сунітиніб (схвалено до застосування у 2006 р.) та пазопаніб (схвалено до застосування у 2009 р.). Тому найбільш поширеним початковим лікуванням протягом усього періоду дослідження була терапія інгібіторами TK/VEGF. Крім того, упродовж дослідження лікарі частіше призначали пероральну терапію, ніж внутрішньовенну. Перевага інгібіторів TK/VEGF і пероральної терапії підтверджена також за допомогою лонгітюдного аналізу. Отримані результати зіставні з даними досліджень, у яких більшість пацієнтів із мНKK лікували інгібіторами TK (Jonasch et al., 2014). Нечасте призначення в якості терапії першої лінії сорафенібу та акситинібу відповідає рекомендаціям NCCN щодо інгібіторів TK.

Терапію першої лінії обирають на підставі прихильності до певної торгової марки, даних історії хвороби пацієнта та встановлених побічних ефектів певного класу препаратів. Однак за даними досліджених страхових заявок складно встановити, які властивості препарату вплинули

на вибір конкретної схеми. Пацієнтам із діабетом переважно призначали інгібітори TK/VEGF, адже встановлено, що інгібітори mTOR викликають гіперглікемію (цей побічний ефект виявляли у 26% осіб, які отримували темсіролімус (Hudes et al., 2007), та у 50% осіб, що приймали еверолімус (Motzer et al., 2008).

Крім того, призначаючи лікування, враховують його потенційну тривалість, що залежить від обраного препарату. Медіанна тривалість лікування інгібіторами TK/VEGF значно перевищувала тривалість таргетної терапії інгібіторами mTOR (6,3 і 3,9 міс відповідно). Аналогічно тривалість пероральної терапії виявилась майже вдвічі довшою, ніж внутрішньовенної (6,6 і 3,4 міс відповідно). Медіанні тривалості терапії сунітинібом та пазопанібом були зіставними (6,5 і 7,0 міс відповідно), проте довшими, ніж лікування сорафенібом (4,7 міс), еверолімусом (4,0 міс) і темсіролімусом (3,9 міс). За даними III фази одного з досліджень, медіана тривалості терапії першої лінії становила 7,6 та 8,0 міс для інгібіторів TK сунітинібу та пазопанібу відповідно (Motzer et al., 2013) і 3,9 міс – для інгібітора mTOR темсіролімусу (Hudes et al., 2007).

Вчені оцінили побічні ефекти різних препаратів першої лінії і порівняли їх із побічними явищами, зареєстрованими в інших дослідженнях. Практично усі побічні ефекти, що найчастіше виявляли для кожного класу ліків, були описані у попередніх дослідженнях (Schmidinger et al., 2013; Dy et al., 2013; Ravaud et al., 2011; Pal et al., 2010) або передбачені в інструкції для медичного застосування препарату.

Висновки

Для цього ретроспективного дослідження використано заявки пацієнтів із мНKK, що знаходяться в базах Truven Health MarketScan. Встановлено такі 10-річні тенденції лікування: перехід від цитокінів до таргетної терапії та перевагу пероральних препаратів над внутрішньовенними. Досліджувані терапевтичні схеми зазвичай відповідали рекомендаціям Національної комплексної мережі з питань раку США, хоча тривалість лікування, зазначена в різних випробуваннях, могла бути неоднаковою. Найпоширенішими побічними ефектами в усіх пацієнтів, зокрема тих, які отримували інгібітори TK/VEGF або mTOR, були гіпертензія, нудота/блювання та ниркова недостатність. Під час терапії другої лінії лікарі застосовували препарати від мНKK різних класів.

Дане дослідження охоплювало період до 2016 р., тому в ньому не розглянуто новітні протипухлинні препарати та медикаментозні комбінації (наприклад, лікування інгібіторами імунних контрольних точок). Однак наведені дані є достатньо інформативними, щоб використовувати їх у якості стандартів для сучасної терапії мНKK.

Підготувала **Анна Сакалош**

За матеріалами Pal, Sumanta & Gong, Jun & Mhatre, Shivani & Lin, Shih-Wen & Surinach, Andy & Ogale, Sarika & Vohra, Rini & Wallen, Herschel & George, Daniel. (2019).

Real-world treatment patterns and adverse events in metastatic renal cell carcinoma from a large US claims database. BMC Cancer. 19. 548. 10.1186/s12885-019-5716-z.

Новые возможности диагностики и лечения урологических заболеваний

По материалам конгресса Ассоциации урологов Украины

Летом прошлого года в Киеве состоялся конгресс Ассоциации урологов Украины. В мероприятии принимали участие и отечественные, и зарубежные спикеры. Были представлены доклады, посвященные как общеизвестным актуальным вопросам в урологии, так и новым тенденциям современной медицины. Честь открывать конгресс была предоставлена член-корреспонденту НАМН Украины, д. мед. н., профессору С.О. Возианову, который выступил с приветственной речью и пожелал докладчикам и слушателям плодотворной работы.



С докладом «Актуальные вопросы урологии» выступил заведующий отделом реконструктивной и гериатрической урологии ГУ «Институт урологии НАМН Украины» (г. Киев), доктор медицинских наук, профессор А.В. Шуляк.

Докладчик начал свое выступление с обсуждаемого и острого вопроса в практической урологии — заболеваний предстательной железы и роли биохимических исследований в их диагностике.

Рак предстательной железы (РПЖ) — одно из наиболее распространенных злокачественных новообразований у мужчин. Ежегодно в мире выявляется свыше 400 тыс. случаев РПЖ. В ряде стран в структуре онкологических заболеваний он занимает 2-3-е место после рака легких и желудка. В связи с большим ростом заболеваемости в целях ранней диагностики рекомендовано проводить ежегодный скрининг РПЖ. Начиная с 1987 года в диагностике данного заболевания широко используется определение уровня простатспецифического антигена (ПСА). Известно, что проведение ПСА-скрининга приводит к снижению смертности от РПЖ и уменьшает количество пациентов с отдаленными метастазами.

Отвечая на вопрос, целесообразно ли определять уровень ПСА у всех мужчин, обратившихся за помощью к урологу, профессор отметил, что показанием к проведению этого исследования является наличие повышенного риска развития РПЖ. В первую очередь исследованию подлежат:

- мужчины старше 50 лет;
- мужчины старше 45 лет, имеющие в семейном анамнезе РПЖ;
- представители негроидной расы старше 45 лет.

В случае получения негативных результатов дальнейшие исследования следует проводить с частотой 1 раз в 2 года для мужчин группы риска: при ПСА >1 нг/мл в возрасте 40 лет и при ПСА >2 нг/мл в возрасте 60 лет.

Для дифференциальной диагностики РПЖ и доброкачественной гиперплазии предстательной железы (ДГПЖ) выполняют МРТ-таргетную и стандартную биопсию. Мультицентровое рандомизированное контролируемое исследование FUTURE (Wegelin O. et al., 2018) показало, что существуют статистически достоверные отличия в информативности этих двух методов в пользу МРТ-таргетной биопсии. Информативность последней повышается при ее комбинации с рандомизированной биопсией.

Переходя к вопросу использования маркеров для диагностики доброкачественных и злокачественных образований почки, докладчик отметил, что на сегодняшний день большое значение придается анализу микро-РНК (Heinzelmann J. et al., 2014). В последние годы обнаружено несколько микро-РНК, которые могут претендовать на роль маркера рака почки. Чувствительность этого маркера достигает 77,4%, специфичность — 37,6%. По данным M. Redova et al. (2012), одновременное определение концентраций miR-378 и miR-451 в сыворотке крови позволяет идентифицировать почечно-клеточную карциному у исследуемых пациентов с чувствительностью 81% и специфичностью 83%.

Внедрение новых технологий дало возможность использовать магнитно-резонансную спектроскопию в диагностике рака почки. Молекулярная визуализация позволяет на основании метаболической активности определить гистологический тип новообразования.

В последние два года все больше внимания стало уделяться вопросу диагностики рака мочевого пузыря. Современным методом обследования является одновременное

выполнение цитологического исследования мочи и метилирования генов ДНК CFTR, SALL3, TWIST1. Чувствительность такого метода составляет 96%, специфичность — 40%, позитивная и негативная прогностическая ценность — 56 и 92% соответственно. Применение данной методики позволяет избежать 36% ненужных цистоскопий в процессе мониторинга этих пациентов (van der Heijden A.G. et al., 2018).

Еще одной новостью в урологии стала публикация результатов исследования UPSTREAM, в котором изучали значимость уродинамического исследования перед проведением операций по поводу ДГПЖ. Результаты показали, что выполнение подобных предварительных исследований не влияет на результаты операции, но в целом влияет на эквивалентное улучшение симптомов. Также был сделан вывод о нецелесообразности оперирования пациентов с индексом качества жизни (QoL) 1-2 балла.

При ведении пациентов с нематастатическим кастрационно-рефрактерным РПЖ и быстрым ростом уровня ПСА лечение энзалутамидом привело к клинически значимому и достоверному снижению риска развития метастазов и увеличению времени до начала прогрессирования болезни. Также существует небольшая тенденция к более низкой выживаемости при применении постоянной терапии из-за риска сердечно-сосудистых осложнений.

Эффективным вариантом таргетной терапии рака почки является применение препарата сутент (сунитиниб). Сутент является мощным ингибитором тирозинкиназ — белков, с помощью которых происходит передача сигналов внутри клетки. По результатам международных клинических исследований выявлена высокая эффективность препарата по сравнению с цитокинами. Было доказано, что при использовании сунитиниба и интерферона α в первой линии терапии полная и частичная регрессия опухоли соответственно составила 31 и 6% ($p < 0,00001$), а сравнительная безрецидивная выживаемость — 11 и 5 мес в пользу больных, принимавших сунитиниб ($p < 0,00001$).

Также докладчик сообщил, что при выполнении трансуретральной резекции простаты поточная терапия ацетилсалициловой кислотой не продемонстрировала значительного влияния на осложнения проведенной операции. При этом применение клопидогреля или фенпрокумона ассоциируется с повышенным риском кровотечения и, как следствие, необходимостью в переливании крови, а также с увеличением длительности госпитализации.

ДГПЖ (ранее используемый термин «аденома предстательной железы») — доброкачественное образование, развивающееся из железистого эпителия либо стромального компонента простаты.

К факторам риска прогрессирования ДГПЖ относятся:

- суммарная оценка по Международной шкале простатических симптомов (IPSS) >7 баллов;
- объем простаты >30 см³;
- уровень ПСА >1,4 нг/мл;
- максимальная скорость потока мочи (Q_{max}) <12 мл/с (по данным урофлоуметрии).

Каждый из этих показателей повышает риск прогрессирования ДГПЖ в 3-4 раза.

Прогрессирование ДГПЖ проявляется наличием таких признаков, как:

- усиление симптомов нижних мочевыводящих путей (СНМП);
- увеличение размеров простаты;
- затрудненное мочеиспускание (Q_{max});
- острая задержка мочи;
- появление симптомов ДГПЖ, являющихся показанием к оперативному вмешательству.

Докладчик сообщил, что в клинических исследованиях, проведенных в Новой Зеландии, показал свою

эффективность инновационный и минимально инвазивный метод удаления гиперплазированной ткани предстательной железы с помощью холодной струи физиологического раствора. Так, в двойном слепом проспективном рандомизированном исследовании с участием 181 мужчины с СНМП вследствие ДГПЖ сравнивали исходы акваабляции простаты и стандартной трансуретральной резекции с электрокоагуляцией. Через год после прохождения процедур показатели улучшения симптомов были сходными в обеих группах (отмечалось снижение на 15,1 балла по шкале IPSS). Также в обеих группах наблюдалось заметное повышение Q_{max} : на 10,3 и 10,6 см³/с при проведении акваабляции и трансуретральной резекции соответственно. Среднее уменьшение объема остаточной мочи составило 52 и 63 см³ соответственно.

Еще одним сравнительно новым методом оперативного лечения ДГПЖ является установка временно имплантируемого нитинолового устройства TIND (производства компании Medi-Tate, Израиль). Прибор предназначен для реконструкции шейки мочевого пузыря и простатической части уретры. TIND состоит из удлиненных стенок и анкерного листа нитинола. Под прямой визуализацией TIND разворачивается внутри предстательной железы в расширенной конфигурации. Механизм его действия заключается в сжатии обструктивной ткани расширительным прибором — тем самым применяется радиальная сила, которая приводит к ишемическому некрозу в определенных зонах. TIND остается в таком положении в течение 5 дней. В дальнейшем прибор удаляется в амбулаторных условиях при проведении стандартной уретроскопии. Совсем недавно в урологическую практику был введен имплантат второго поколения — iTIND, который состоит из трех удлиненных стенок и закрепляющего листа.

Следующий инновационный метод оперативного лечения ДГПЖ — минимально инвазивная простая простатэктомия (MISP) — включает лапароскопическую (LSP) и робот-ассистированную (RASP) простую простатэктомию. Методика LSP впервые была описана в 2002 году, а первый случай выполнения RASP был упомянут в 2008 году. Оба способа используются в разных персонализированных вариантах, разработанных на основе трансапсулярных (Millin) или трансвезикальных (Frezer) техник. Для LSP в большинстве случаев используют внеперитонеальный доступ, в то время как при RASP — трансперитонеальный.

Невзирая на внедрение новых методик оперативного лечения ДГПЖ, не следует забывать о ценности медикаментозной терапии, которая по-прежнему предполагает назначение:

- α_1 -адреноблокаторов (доксазозин, альфузозин, terazолин, тамсулозин, силодозин);
- ингибиторов 5 α -редуктазы (финастерид, дутастерид);
- М-холиноблокаторов;
- ингибиторов фосфодиэстеразы 5-го типа (ФДЭ-5);
- агонистов β_3 -адренорецепторов (мирабегрон);
- десмопрессина;
- растительных экстрактов.

Для усиления эффекта рекомендовано применение таких рациональных комбинаций, как:

- α_1 -адреноблокаторы и ингибиторы 5 α -редуктазы;
- α_1 -адреноблокаторы и М-холиноблокаторы;
- ингибиторы ФДЭ-5 и ингибиторы 5 α -редуктазы;
- ингибиторы ФДЭ-5 и α_1 -адреноблокаторы.

Результаты исследований MTOPS и CombAT показали, что комбинированная терапия α_1 -адреноблокаторами и ингибиторами 5 α -редуктазы более эффективна, чем любой из вариантов монотерапии в отношении купирования клинических проявлений ДГПЖ и повышения Q_{max} , и более результативна относительно снижения риска острой задержки мочи и необходимости хирургического вмешательства.

В последнее время была получена информация о возможности финастерида приводить к морфологическим и функциональным нарушениям почек. Об этом заявили

Продолжение на стр. 14.

Новые возможности диагностики и лечения урологических заболеваний

По материалам конгресса Ассоциации урологов Украины

Продолжение. Начало на стр. 13.

специалисты из Померанского медицинского университета (г. Щецин, Польша). Именно поэтому пациенты с почечной дисфункцией или трансплантацией почек в анамнезе, получающие этот препарат, должны пребывать под особым контролем и регулярно исследовать функцию почек (Baig M.S. et al., 2019).

Подводя итог своему выступлению, профессор А.В. Шуляк отметил следующее. Несмотря на новые тенденции в ведении урологических больных, выбор лечения должен зависеть от состояния пациента, его индекса качества жизни и наличия факторов риска прогрессирования заболевания. Значительно увеличилась роль комбинированного медикаментозного лечения ДГПЖ. Хирургическое вмешательство обычно требуется в случаях, когда у больного присутствует рецидивирующая задержка и недержание мочи, рецидивирующие инфекции мочевыводящих путей, рефрактерная к лечению макроскопическая гематурия или дилатация мочевыводящих путей. В каждом отдельном случае терапия должна быть подобрана индивидуально.

Доклад на тему «Лечение рецидивирующих инфекций мочевых путей у женщин в постменопаузальном периоде» предложил вниманию присутствующих врач-уролог высшей категории И.В. Радьков (Беларусь).

Согласно данным статистики, около 11% женщин страдают рецидивирующими инфекциями мочевых путей, не поддающимися традиционной антибактериальной терапии. Последние характеризуются волнообразным течением с периодами обострения и ремиссии. Приблизительно у 30% больных обострения происходят на фоне симптомов гиперактивного мочевого пузыря.

Основными звеньями патогенеза урогенитальных расстройств являются:

- нарушение кровоснабжения стенки мочевого пузыря, мочеиспускательного канала, стенки влагалища;
- развитие ишемии детрузора и уменьшение трансудации;
- недостаточная пролиферация эпителия влагалища и мочеиспускательного канала;
- снижение синтеза гликогена и коллагена;
- изменение характера влагалищного секрета;
- дефицит лактобацилл, повышение показателя pH;
- возможное присоединение вторичной инфекции.

Сочетание указанных изменений приводит к развитию симптомов вагинальной и цистоуретральной атрофии и влияет на развитие стрессового недержания мочи и гиперактивного мочевого пузыря.

Интенсивность всех симптомов урогенитальных расстройств определяется по 5-балльной шкале D. Barlow:

- 1 балл — минимальные нарушения, не влияющие на повседневную жизнь;
- 2 балла — дискомфорт, периодически влияющий на повседневную жизнь;
- 3 балла — умеренные нарушения функции урогенитального тракта;
- 4 балла — выраженные нарушения;
- 5 баллов — крайне выраженные нарушения.

Особенно чувствительными к рецидивирующим инфекциям мочевых путей и возобновлению симптомов нарушения функции урогенитального тракта являются пациентки в периоде поздней менопаузы. Эта категория лиц обычно обращается к урологам, а терапия в подавляющем большинстве случаев носит традиционный характер (антибактериальные средства, инстилляции мочевого пузыря, физиопроцедуры, растительные уросептики), что усугубляет клиническую картину заболевания. Лечение этой группы больных является сложной задачей и связано с устранением атрофических изменений не только в вагинальном эпителии, но и в уротелии.

В связи с этим докладчиком и его коллегами на базе Института урологии было проведено исследование эффективности комплексного лечения рецидивирующей инфекции урогенитального тракта у женщин путем использования местной заместительной гормональной терапии (ЗГТ). В ходе исследования применяли эстриол, содержащийся в препарате эстринорм.

В исследование были включены 30 женщин в возрасте от 52 до 76 лет в постменопаузе с симптомами вагинальной, цистоуретральной атрофии и рецидивирующими инфекциями мочевых путей. Длительность менопаузы пациенток составляла от 6 до 28 лет (в среднем $15,03 \pm 6,1$ года), а число рецидивов заболевания колебалось от 3 до 8 эпизодов в год. В анамнезе все они получали лечение антибиотиками, на момент обращения ни одной из них не назначали гормональную терапию.

В исследование не включались женщины, имеющие:

- заболевания верхних мочевых путей (мочекаменная болезнь [МКБ], пиелонефрит, опухоли почек);
- внутрипузырную обструкцию, вызванную органическими причинами;
- заболевания, приводящие к нарушению иннервации мочевого пузыря (сахарный диабет, энцефалопатии различной этиологии, заболевания позвоночного столба и спинного мозга, болезни Альцгеймера, Паркинсона, нарушение мозгового кровообращения).

До лечения и в конце 3-го месяца терапии всем участницам, включенным в исследование, проводились клинические анализы (общий анализ крови и мочи), комплексное микробиологическое исследование мочи, определение интенсивности симптомов вагинальной и цистоуретральной атрофии по 5-балльной шкале D. Barlow, комплексное уродинамическое исследование, цистоскопия, осмотр гинеколога.

Пациентки были разделены на две группы (по $n=15$), сопоставимые по возрасту и клинической картине заболевания. Женщины 1-й группы получали комплексную традиционную терапию с добавлением к ней локальной ЗГТ в виде суппозитория эстринорм 0,5 мг по 1 свече ежедневно в течение 15 дней, затем по 1 свече 1 раз в 2 дня в течение 10 нед и в дальнейшем — по 1 свече 1 раз в неделю сроком до года. Женщинам 2-й группы проводили обычное традиционное лечение. Эффективность терапии оценивали к концу 3-го месяца ее проведения по таким параметрам, как редукция симптомов вагинальной и цистоуретральной атрофии, уменьшение числа рецидивов циститов.

Эстринорм (FarmaPrim SRL) — вагинальные суппозитории, содержащие эстриол 0,5 мг, который способствует восстановлению нормального влагалищного эпителия при его атрофических изменениях в пре- и постменопаузе, нормализует микрофлору влагалища, тем самым повышая сопротивляемость его эпителия к инфекционным и воспалительным процессам, не обладает системным действием.

В 1-й группе пациенток при осмотре наблюдалось значительное улучшение состояния слизистой вульвы и влагалища, отмечалась их бледно-розовая окраска, появление складчатости, достаточная увлажненность, имели место и изменения при цистоскопии. При расширенном исследовании определялось значительное улучшение состояния вагинального эпителия, незначительное истончение слизистой влагалища; просвечивание немногочисленных капилляров в подслизистом субэпителиальном слое отмечалось в единичных случаях. При выполнении пробы Шиллера окраска слизистой оболочки влагалища раствором Люголя была равномерной. Оценка симптомов вагинальной и цистоуретральной атрофии по 5-балльной шкале D. Barlow у пациенток 2-й группы составила 2-3 балла, 1-й группы — 0-1 балл. У 12,3% больных 2-й группы в течение 1-го месяца терапии возникли рецидивы циститов, потребовавшие повторного лечения и назначения местной ЗГТ. У женщин 1-й группы за время наблюдения рецидивов не наблюдалось.

Подводя итоги по результатам исследования, И.В. Радьков отметил, что развитие рецидивирующих инфекций на фоне урогенитальной атрофии относят к тяжелой форме ее проявления, а необдуманное и нерациональное назначение курсов антибактериальной терапии приводит к еще большему нарушению микробиоценоза у пациенток. Последнее обуславливает развитие дисбиоза как во влагалище, так и в желудочно-кишечном тракте и, вероятно, может быть одной из причин рецидивов заболевания.

При предварительном сравнении эффективности традиционной и комбинированной терапии с эстринормом

через 3 мес лечения отмечена разница в объективных показателях вагинального исследования и выполненной цистоскопии. Так, на фоне традиционного лечения во 2-й группе у 12,3% пациенток в течение 1-го месяца возникли рецидивы циститов, тогда как в 1-й группе за время наблюдения рецидивов не выявлено.

Таким образом, использование локальной ЗГТ является основой в лечении женщин в постменопаузе с рецидивирующими инфекциями урогенитального тракта. Это позволяет улучшить их самочувствие и качество жизни. Применение вагинальных суппозитория эстринорм является объективно предпочтительным и безопасным, так как препарат не обладает системным действием и позволяет быстрее восстановить цистоуретральный и вагинальный эпителии, вагинальную микроэкологию, активируя защитное действие лактобацилл.

Свой следующий доклад И.В. Радьков посвятил вопросу сепсиса в урологии, а именно роли использования прокальцитонина (ПКТ) как маркера эффективности в лечении острой урологической патологии.

Сепсис — системная воспалительная реакция на инвазию микроорганизмов — характеризуется наличием очага инфекции и двух или более признаков синдрома системного воспалительного ответа. К последним относятся:

- температура тела $>38^\circ\text{C}$ или $<36^\circ\text{C}$;
- ЧСС ≥ 90 уд./мин;
- ЧД >20 вдох/мин или гипервентиляция ($\text{PaCO}_2 < 32$ мм рт. ст.);
- лейкоциты в крови $>12 \times 10^9/\text{мл}$ или 10%.

Как известно, сепсис был и остается серьезной проблемой здравоохранения, а его частота повышается на 10-15% ежегодно. Такой рост встречаемости сепсиса обусловлен:

- широким использованием инвазивных методик диагностики и лечения;
- улучшением выживаемости тяжелых пациентов;
- увеличением количества иммунологически компрометированных лиц;
- ростом полирезистентности флоры и увеличением количества случаев ассоциации микроорганизмов.

Если на фоне сепсиса сохраняется потребность во введении вазопрессоров для достижения среднего артериального давления (АД) ≥ 90 мм рт. ст. при адекватной инфузионной терапии, речь идет о септическом шоке. Септический шок трактуется теперь как вариант сепсиса с выраженными расстройствами гемодинамики и стойкой гипотензией (среднее АД 65 мм рт. ст.), требующий инфузии вазопрессоров для поддержания АД, либо повышения уровня лактата крови >2 ммоль/л (>18 мг/дл) при сохраняющейся нормоволемии. Термин «тяжелый сепсис» не рекомендуется использовать как определение.

Для оценки выраженности органной дисфункции рекомендуется использовать шкалу Sequential Organ Failure Assessment (SOFA). Эта шкала оценивает степень отклонения функционирования систем органов от нормы и учитывает терапевтические вмешательства. В последние годы расширяется применение ПКТ в качестве биомаркера крови для более эффективного лечения пациентов с сепсисом.

ПКТ — это предшественник кальцитонина, который синтезируется в С-клетках щитовидной железы. У здоровых людей концентрация ПКТ низкая, а повышение ее происходит при невирусных инфекциях. Значительное увеличение уровня ПКТ обнаруживают у лиц с бактериальным сепсисом, особенно при тяжелом сепсисе и/или септическом шоке. При генерализации бактериальной инфекции происходит резкая экстракореальная выработка ПКТ в нейроэндокринных клетках легких, в поджелудочной железе, печени, макрофагах, моноцитах и других тканях. Уровень ПКТ в сыворотке крови возрастает в течение 6-12 ч после генерализации инфекции. Его синтез стимулирует бактериальные экзо- и эндотоксины при участии цитокинов. При этом не происходит повышения уровня кальцитонина.

Тест на ПКТ — хороший критерий контроля эффективности лечения сепсиса, а также прогностический маркер. Период его полураспада — 25-30 ч. Поэтому после успешного оперативного лечения или антибиотикотерапии уровень ПКТ в крови быстро снижается — на 30-50% за сутки. При сохраняющемся повышении уровня ПКТ более 4 дней необходима коррекция терапии. Если после лечения не наблюдается быстрого снижения уровня ПКТ, прогноз заболевания сомнительный, а постоянно повышающиеся его показатели свидетельствуют о плохом прогнозе заболевания.

Уровень ПКТ четко коррелирует с тяжестью воспалительного процесса:

- ПКТ $<0,5$ нг/мл — низкий риск тяжелого сепсиса и/или септического шока;

- ПКТ от 0,5 до 2 нг/мл — умеренный синдром системного воспалительного ответа (ССВО) — «серая зона». Поставить диагноз сепсиса с уверенностью нельзя, рекомендуется повторить измерение в течение 6–24 ч;
- ПКТ >2 нг/мл — тяжелый ССВО, высокий риск тяжелого сепсиса и/или септического шока (чувствительность — 85%, специфичность — 93%);
- ПКТ ≥10 нг/мл — выраженный ССВО практически всегда вследствие тяжелого бактериального или септического шока. Такие уровни ПКТ часто связаны с синдромом полиорганной недостаточности и указывают на высокий риск летального исхода.

Чтобы доказать или опровергнуть диагностическую ценность ПКТ как маркера оценки эффективности лечения у пациентов с острой урологической патологией, И.В. Радьковым и коллегами было проведено исследование. В основе его лежат результаты лечения 30 больных с ССВО при инфекциях мочевыводящих путей. Данная группа пациентов поступила в больницу скорой медицинской помощи в тяжелом и средней степени тяжести состоянии. Все были обследованы в полном объеме в условиях приемного отделения. Из них с обструктивным пиелонефритом на фоне МКБ было 24 (73%) больных, с острым пиелонефритом без нарушения уродинамики — 4 (18%) и 2 (9%) пациента — с острым эпидидимоорхитом; из них 12 мужчин, 18 женщин, что составило 45 и 55% соответственно. У всех больных данной группы при поступлении брали общий анализ крови и одновременно с ПКТ, причем диапазон ПКТ составлял от 0,58 до 25,8. Антибактериальную терапию проводили эмпирически, в основном с использованием антибиотиков цефалоспоринового ряда 3-го поколения, фторхинолонов, препаратов группы нитроимидозолов, аминогликозидов, которые, как правило, назначали в комбинации. Контроль эффективности лечения проводили путем лабораторного исследования: общий анализ крови в динамике и контроль ПКТ на 2-е сутки после назначенного лечения.

В результате исследования было установлено, что диапазон ПКТ у данной группы лиц, поступивших в стационар с ССВО, составлял от 0,58 до 25,8. Всем им при поступлении была назначена эмпирическая комбинация антибактериальных препаратов и по показаниям производились хирургические вмешательства: 18 пациентам выполнено дренирование мочевыводящих путей (6 — пункционная нефростомия, 12 — стентирование мочеточника), 2 — нефрэктомия, 4 — пиелолитотомия с декапсуляцией почки. Контроль назначенного лечения производили на 2-е сутки — во всех случаях отмечалось снижение уровня ПКТ. При неполном снижении уровня ПКТ до нормы выполняли коррекцию лечения с последующим контролем.

Пациентов с сепсисом следует максимально быстро поместить в специализированное отделение. Тактика интенсивной терапии должна включать следующее.

- Устранение причины сепсиса:
 - хирургическая коррекция инфекционного очага;
 - антибактериальная терапия.
- Интенсивную терапию:
 - коррекция волевических нарушений;
 - респираторная поддержка;
 - инотропная поддержка;
 - улучшение микроциркуляции.

При сепсисе необходимо стремиться к быстрому достижению (в первые 6 ч после поступления) целевых значений следующих параметров:

- центральное венозное давление — 8–12 мм рт. ст.;
- АД >90 мм рт. ст.;
- диурез — 0,5 мл/кг/ч;
- гематокрит >30%;
- сатурация крови в верхней полой вене или в правом предсердии — не менее 70%.

Использование данного алгоритма повышает выживаемость при сепсисе и септическом шоке (категория доказательства В).

Начальную инфузионную терапию следует проводить с использованием кристаллоидных растворов (1В). При этом необходимо избегать назначения гидроксипрокси-этилкрахмала. Лицам, требующим массивной инфузионной нагрузки кристаллоидами для поддержки адекватных показателей гемодинамики, дополнительно можно назначать введение альбумина. Инотропная поддержка нужна при систолическом АД <65 мм рт. ст., и стартовым препаратом следует выбирать норэпинефрин (норадреналин). Эпинефрин (адреналин) рекомендовано добавлять для усиления эффекта последнего при

наличии показаний. Больным, которые не отвечают на адекватную инфузионную и вазопрессорную терапию, следует назначать гидрокортизон со схемой дозирования 200–300 мг/сут внутривенно. Высокие дозы глюкокортикоидов не рекомендуется назначать пациентам с сепсисом и септическим шоком.

Также должна быть применена эмпирическая антибиотикотерапия с использованием как минимум двух антибиотиков разных групп широкого спектра. Такую терапию не рекомендуется продолжать более 2–3 дней. В дальнейшем необходимо применять деэскалационный метод назначения антибиотиков согласно профилю антибиотикограммы.

В заключение докладчик отметил следующее. ПКТ — информативный биологический маркер, дополняющий клинические и биологические исследования. Данный показатель должен использоваться как биомаркер системного воспалительного ответа и применяться как параметр эффективности назначенной терапии. Используя ПКТ, можно сократить длительность назначения неэффективного лечения, в т.ч. антибактериальной терапии, не ухудшая состояния больного.

С докладом «Особенности применения экстракорпоральной ударно-волновой литотрипсии у детей с мочекаменной болезнью» выступил заведующий отделением рентген-эндоурологии и литотрипсии ГУ «Институт урологии НАМН Украины» (г. Киев), кандидат медицинских наук А.О. Шевчук.

МКБ считается полиэтиологическим заболеванием, связанным со сложными физико-химическими процессами, происходящими как в целом в организме, так и на уровне мочевыделительной системы врожденного или приобретенного характера. Среди детей МКБ встречается с частотой от 1 до 5% и составляет от 2 до 15% всех патологий детского урологического стационара.

К основным проявлениям уролитиаза относятся боль, дизурия, гематурия, пиурия и отхождение кристаллов мочевых солей и конкрементов. Лишь последний из симптомов является абсолютным. Боль выступает наиболее частым симптомом при нефролитиазе. В зависимости от величины, формы, расположения, степени подвижности камня боль может иметь разнообразный характер. У пациентов с конкрементами в почках может отмечаться рвота и (иногда) повышенная температура тела. Возможно бессимптомное течение заболевания.

В качестве первичной диагностической процедуры рекомендуется проводить ультразвуковое исследование (УЗИ) органов мочевой системы как основной метод визуализации у детей (рисунок). Его преимущество — отсутствие лучевой нагрузки и необходимости в анестезии. Чувствительность метода составляет 45%, специфичность для камней мочеточника — 94%, для камней в почках — 88%.

Эффективными методами удаления конкрементов у детей в настоящее время являются дистанционная ударно-волновая литотрипсия (ДУВЛТ), контактная литотрипсия с литоэкстракцией, чрескожная нефролитотрипсия.

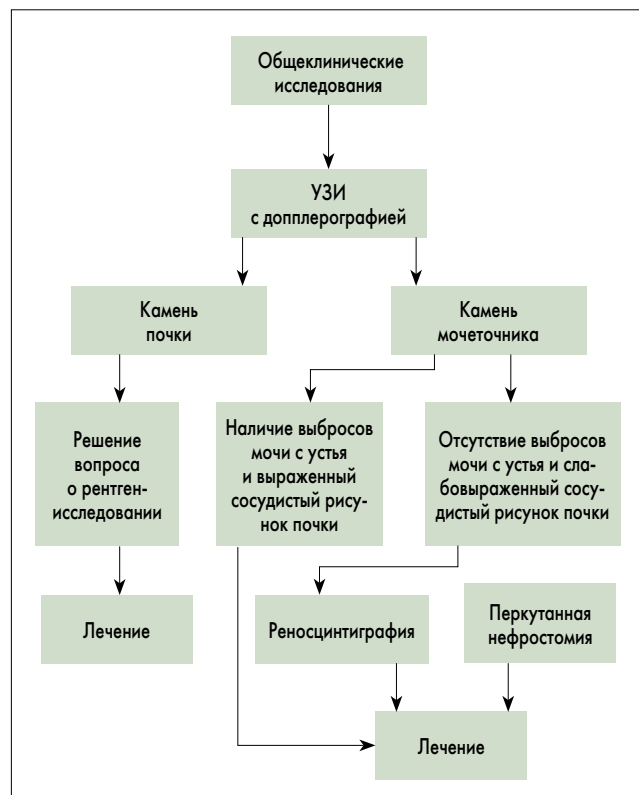


Рис. Алгоритм обследования детей с МКБ

Показаниями к выполнению ДУВЛТ являются:

- наличие камней <2,0 см в мочевыводящих путях при сохраненной функции почек;
 - отсутствие нарушения проходимости мочеточника ниже уровня стояния камня;
 - отсутствие активного воспаления почек.
- Противопоказания к проведению ДУВЛТ:
- нарушение свертывающей системы крови, что может привести к кровотечению;
 - активный воспалительный процесс в мочевыводящих путях;
 - резкое угнетение функции почки с явлениями почечной недостаточности;
 - кисты почек, которые расположены по ходу распространения ударной волны;
 - врожденные или приобретенные изменения мочевыводящих путей, которые требуют оперативной коррекции.

ДУВЛТ зарекомендовала себя как безопасный и эффективный метод лечения МКБ у взрослых, а также она может быть использована для устранения урологических камней у детей. К сожалению, производители литотрипторов не указывают параметры ДУВЛТ для детей, а только для взрослых пациентов.

В связи с этим докладчик представил результаты исследования, цель которого заключалась в определении оптимального количества и интенсивности ударов при ДУВЛТ камней почек и мочеточников у детей. В ходе исследования было визуализировано конкременты почек и мочеточников у 75 детей. Из всех случаев нефролитиаза 27 камней были изъяты во время открытого хирургического вмешательства (пиелолитомия, уретеролитотомия), 25 фрагментированных конкрементов выявлено после ДУВЛТ и 23 — с помощью спиральной компьютерной томографии у детей с МКБ. Камни в количестве 27 шт., удаленные у детей путем открытой хирургии, подвергали ДУВЛТ в искусственных контейнерах, погруженных в нативную мочу, пытаясь имитировать природные условия. Все камни хорошо фрагментировались при меньшей энергии ударно-волновых импульсов. Эти данные свидетельствуют о том, что применение пониженной энергии при выполнении ДУВЛТ и меньшего количества импульсов являются эффективными при лечении детей с МКБ.

Эффективность и безопасность изучаемых параметров ДУВЛТ анализировали при лечении 348 детей, которым было выполнено данное вмешательство в ГУ «Институт урологии НАМН Украины» в период с 2008 по 2019 год. Контрольную группу составили взрослые пациенты (n=75) в возрасте от 20 до 60 лет с камнями почек и мочеточника размером от 0,6 до 1,8 см. Всем больным ДУВЛТ выполняли с использованием литотриптора Siemens Modularis. Результаты проведенного исследования показали, что у детей значительно меньше плотность камней (205–663 НУ; в среднем — 154–434 НУ) по сравнению со взрослыми (186–1567 НУ; в среднем — 348–867 НУ).

Детям (n=347) с наличием камней в почках и мочеточнике была выполнена ДУВЛТ с применением вышеуказанных параметров. Размер камней в мочевыводящих путях составлял: в почке от 0,37 до 2,5 см (в среднем 0,7–1,45 см), в мочеточнике от 0,18 до 1,7 см (в среднем 0,6–1,15 см). Фрагментация камней была обнаружена во всех 347 (100%) случаях. Полная фрагментация была произведена у 328 (94,5%) пациентов, частичная — в 19 (5,5%) случаях. Не выявлено ни одного случая возникновения гематомы. Взрослым (n=75) пациентам в возрасте 20–60 лет была выполнена экстракорпоральная ударно-волновая литотрипсия с параметрами, рекомендованными производителем. Полная фрагментация была обнаружена у 57 (76%) лиц, частичная — у 15 (20%); отсутствие фрагментации имело место у 3 (4,0%) пациентов.

Таким образом, ДУВЛТ является эффективным методом лечения детей с камнями почек и мочеточника. Конкременты у них имеют более низкую плотность, чем у взрослых, что дает возможность применять при терапии более слабую энергию и меньшее количество ударов.

Доклад, посвященный опыту применения мини-перкутанной нефролитотрипсии (мини-ПНЛТ) в хирургии нефролитиаза, представил слушателям доцент кафедры урологии Национальной медицинской академии последипломного образования им. П.Л. Шупика (г. Киев), доктор медицинских наук А.И. Сагалевич.

ПНЛТ уже много лет прочно обосновалась в арсенале урологов и является золотым стандартом лечения

Продолжение на стр. 16.

Новые возможности диагностики и лечения урологических заболеваний

По материалам конгресса Ассоциации урологов Украины

Продолжение. Начало на стр. 13.

крупных и коралловидных камней. В то же время последнее десятилетие ознаменовалось технической миниатюризацией нефроскопического инструментария. Это привело к возникновению нового метода в лечении МКБ — мини-ПНЛТ.

Мини-ПНЛТ — это ПНЛТ, выполняемая с использованием дилататора, диаметр которого меньше традиционного. В настоящее время широко обсуждается вопрос об эффективности удаления камней почек с применением инструмента меньшего диаметра в сравнении со стандартной ПНЛТ, что связано с желанием хирургов уменьшить число и степень интра- и послеоперационных осложнений на фоне повышения эффективности лечения нефролитиаза.

Докладчик представил результаты ретроспективного анализа исходов 500 стандартных ПНЛТ, осуществленных на базе кафедры урологии Донецкого национального медицинского университета им. М. Горького (Донецкая областная клиническая больница) за период 2011–2014 гг. (1-я группа), а также 521 мини-ПНЛТ, выполненных на базе кафедры урологии НМАПО им. П.Л. Шупика (Киевская областная клиническая больница) за период 2016–2019 гг. (2-я группа). Исследовались пациенты с солитарным, коралловидным и множественным нефролитиазом. Размеры конкрементов почки составляли от 1,0 до 5,5 см; количество перкутанных доступов во время проведения ПНЛТ в обеих группах — от 1 до 4. Для объективной оценки анализировали результаты выполнения операций одним хирургом. Обе группы больных сравнивали по таким характеристикам, как частота избавления от камней, число интра- и послеоперационных осложнений, длительность пребывания в стационаре.

По результатам исследования было установлено, что стандартная ПНЛТ и мини-ПНЛТ у больных с солитарными и коралловидными камнями почек явились одинаково высокоэффективными методами лечения. Однако использование мини-ПНЛТ показало более высокий процент излеченности (99,2±0,7%) в сравнении со стандартной ПНЛТ (93,3±1,3%) ($p<0,05$). При этом на результативность лечения влияет показатель повторных операций у пациентов с резидуальными фрагментами (>5 мм). Так, в 1-й группе он составил 7,5±1,4%, а во 2-й — 0,8±0,2%. Особое внимание уделяли таким грозным осложнениям, как интраоперационное кровотечение, гипертермия, снижение уровня гемоглобина >30 г/л, послеоперационная атака пиелонефрита. В 1-й группе интраоперационное кровотечение отмечено у 4,5±1,1% пациентов, а послеоперационное обострение пиелонефрита — у 11,2±1,5%. Эти показатели оказались статистически более низкими ($p<0,05$) среди больных 2-й группы: 1,2±0,3 и 7,2±1,7% соответственно. При анализе результатов исследования отмечено и различие между обеими группами в средних сроках послеоперационного пребывания в стационаре, которые в 1-й и 2-й группах составили 7,2±2,4 и 2,2±1,2 дня соответственно ($p<0,05$).

При использовании дилататоров с диаметром от 11 до 24 Fg площадь повреждения паренхимы практически одинакова и составляет от 11,6 мм², в то же время при использовании дилататоров от 24 до 30 Fg площадь повреждения возрастает втрое и равняется 32,8 мм²; при этом баллонная дилатация является более травматичной.

Показания к мини-ПНЛТ:

- наличие нефролитиаза размером 1,0–1,5 см (плотность >800 НУ) при неблагоприятных условиях для дистанционной литотрипсии и ретроградной интратеральной хирургии — узкий и извитый мочеточник, острый инфундибуло-пельвикальный угол, длинные и узкие шейки чашечек почек;

- любые конкременты почки размерами >1,5 см;
- множественные камни в почках;
- камни дивертикулов чашечек;
- мультидоступ в лечении коралловидных камней.

Преимуществами операции мини-ПНЛТ являются:

- меньшее количество интра-/послеоперационных осложнений;
- чаще удается достичь «состояния, свободного от камней» (stone free rate, SFR);

- больше возможности для выполнения бездренажных методик;

- сокращение сроков послеоперационной госпитализации;

- меньшая потребность в обезболивании в послеоперационном периоде.

В конце выступления докладчик резюмировал следующее:

- Мини-ПНЛТ — безопасный и эффективный эндоскопический метод лечения всех форм нефролитиаза.

- При применении мини-ПНЛТ имеет место более низкая частота осложнений в сравнении со стандартной ПНЛТ, даже на фоне мультидоступных вариантов ее применения у пациентов со сложными и коралловидными камнями.

- Использование мини-ПНЛТ позволяет сократить послеоперационное пребывание в стационаре при сопоставимом состоянии SFR при солитарных конкрементах и превосходящем состоянии SFR при коралловидных и множественных конкрементах почки в сравнении со стандартной ПНЛТ.

- Использование нефроскопа меньшего диаметра ассоциируется с большей длительностью операции.

Следующий, не менее интересный доклад «Влияние условно-патогенной флоры, выделенной из мочи, на процессы камнеобразования. Особенности лечения» представил специалист урологического отделения Черкасской областной больницы, кандидат медицинских наук Д.В. Коваль.

Как известно, МКБ стабильно занимает второе место в структуре всех причин смертности в урологии. Согласно данным ВОЗ, в большинстве развитых стран мира от МКБ страдает 1–3% взрослого населения в возрасте 20–50 лет. В Украине в период с 2014 по 2015 год количество зарегистрированных больных уролитиазом увеличилось на 7080 (3%) случаев.

На фоне современных достижений диагностики и лечения МКБ обращает на себя внимание повышение смертности среди больных этой патологией, что является весьма тревожным показателем.

Учитывая, что МКБ достаточно часто осложняется инфекцией мочевыводящих путей, дополнительного изучения требует установка видового спектра микроорганизмов, одновременно вызывающих воспалительный процесс в почках. Ведущую роль в развитии воспалительных процессов в почках, особенно при калькулезном пиелонефрите, играют грамотрицательные бактерии — преимущественно представители энтеробактерий (*Escherichia coli*, *Proteus spp.*, *Klebsiella spp.*), реже — стафилококки и энтерококки.

Представители рода *Enterobacteriaceae*, которых справедливо называют уропатогенами (*E. coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus spp.*), чаще всего вызывают развитие калькулезного пиелонефрита. Указанные микроорганизмы в первую очередь имеют высокие адгезионные свойства к эпителию почки и могут образовывать биопленки (адгезия и колонизация микроорганизмов) на отслоившемся эпителии и солевых кристаллах, на которые могут оседать новые кристаллы солей. С другой стороны, среди энтеробактерий существуют представители таких родов, как *Proteus* (*Proteus mirabilis*, *Proteus vulgaris*, *Proteus penneri*), обладающих тропностью к уротелию и выраженной уреазной активностью. Такие биологические свойства, присущие *Proteus*, позволяют рассматривать их не только как возбудителей пиелонефрита, но и одновременно как инициаторов камнеобразования.

Большинство специалистов в области изучения процессов уролитиаза рассматривают инфекцию мочевыводящих путей как один из основных факторов этого процесса при отсутствии нарушения обмена веществ и анатомических изменений в мочевыводящей системе. Таким образом, в урологии появилось понятие «инфекционные конкременты».

На базе Черкасской областной больницы было проведено исследование, цель которого состояла в повышении эффективности лечения больных МКБ, осложненной воспалительным процессом почек, путем выявления основных факторов воспалительного процесса, сопоставления спектра возбудителей с химическим составом

конкрементов и применения адекватной персонализированной терапии.

В исследовании принимали участие 132 пациента, которые пребывали на стационарном лечении в урологическом отделении в период 2014–2018 гг. Всем им были проведены общеклинические обследования: общие анализы крови и мочи, биохимический анализ крови, УЗИ, обзорную и внутривенную урографию. Одновременно было выполнено микробиологическое исследование мочи для определения спектра и показателя микробного числа выделенных бактериальных культур методом посева биологического материала и установления чувствительности возбудителей к антибактериальным препаратам. Проведен анализ мочи методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) для амплификации ДНК *Chlamydia trachomatis*, *Mycoplasma hominis*, *Ureaplasma spp.*

У всех пациентов был диагностирован нефролитиаз разной формы и локализации. Также в 100% случаев регистрировались инфекционные процессы в мочевыводящих путях разной степени активности. Бактериурия была выявлена у 83 (62,8%) больных. Это можно объяснить длительным применением ими антибактериальных препаратов перед взятием биоматериала (мочи) для выполнения бактериологического исследования.

При анализе спектра выделенных из мочи бактерий установлена следующая их частота:

- *E. coli* — 36%;
- *P. mirabilis* — 22%;
- *K. pneumoniae* — 18%;
- *Pseudomonas aeruginosa* — 11%;
- *Enterococcus faecalis* — 6%;
- *Staphylococcus epidermidis* — 4%;
- *Candida albicans* — 3%.

Сравнительный анализ возбудителей воспалительного процесса в почках по видовому спектру и гендерной принадлежности больных нефролитиазом не выявил существенных различий в его структуре и продемонстрировал ее идентичность.

Результаты молекулярно-генетической диагностики мочи, соскобов со слизистой оболочки мочеиспускательного канала и канала шейки матки свидетельствуют о высокой частоте амплификации ДНК уреоплазм, а именно биовара *Ureaplasma urealyticum*. ДНК *M. hominis* и *Ch. trachomatis* были амплифицированы только у двух больных и в дальнейшем их не определяли.

При сопоставлении видового спектра выделенных энтеробактерий (*E. coli*, *P. mirabilis*, *K. pneumoniae*), *U. urealyticum* и минерального состава удаленных конкрементов установлено, что при кальций- и магнийсодержащих фосфатах выделяли преимущественно *P. mirabilis* (46,2%) и *U. urealyticum* (73,1%), а при оксалатах — *E. coli* (28,3%) и *U. urealyticum* (37,0%). Другие микроорганизмы встречались довольно редко. Установлено, что протеи- и уреоплазмы, особенно в ассоциации, ощелачивают мочу до pH 7,7, что вызывает образование фосфатов, а уреоплазмы ощелачивают мочу только до pH 6,44–6,85 (слабощелочная реакция) и обуславливают при ее перенасыщении щавелевой кислотой усиление кристаллизации и агрегации кальция оксалата.

После удаления конкрементов и проведения персонализированной антибиотикотерапии лицам с мочевым уреоплазмозом (29 пациентам из 36) дополнительно был назначен курс противоуреоплазмозной терапии, в состав которой входил доксициклин по 100 мг 2 раза в сутки в сопровождении антимикотика флуконазола по 50 мг ежедневно в течение 9 суток. После окончания курса дополнительной антибиотикотерапии был назначен пробиотик биоспорин по 2 дозы 2 раза в сутки в течение 20 дней. Женщинам было рекомендовано применять интравагинальные пробиотики сроком 10 дней. Одновременно назначали иммунотерапию жидкими иммуноглобулинами человека уреоплазма-иммун по 3 мл внутримышечно, 7 инъекций каждые 48 часов.

Предложенная схема лечения больных калькулезным пиелонефритом, обусловленным преимущественно энтеробактериями и уреоплазмами, способствовала элиминации последних и предупреждала рецидив камнеобразования в 94,5% случаев за 6 мес наблюдения.

С докладом «Возможности использования газовой оптической среды при лечении различных камней мочевого пузыря» выступил профессор кафедры урологии Донецкого национального медицинского университета им. М.Горького, доктор медицинских наук Ю.В. Рошин.

Он отметил, что камни МП занимают 5% в структуре уролитиаза. Согласно статистике, заболевание встречается

чаще у мужчин, а пик заболеваемости наступает к 60 годам. Говоря о причинах возникновения камней МП, их принято разделять на первичные и вторичные. Первичные причины, как правило, связаны с метаболическими нарушениями. Основными метаболическими нарушениями у больных МКБ являются гиперурикемия, гиперурикурия, гипероксалурия, гиперкальциурия, гиперфосфатурия, изменения ацидификации мочи. К вторичным причинам относятся: инфравезикальная обструкция, нарушения оттока мочи, обусловленные неполной обструкцией или изменением уродинамики нейрогенного происхождения, доброкачественной гиперплазией простаты. Стаз мочи повышает концентрацию мочевых солей, задерживает отхождение слизи, патогенных бактерий.

К основным проявлениям уролитиаза относятся боль, дизурия, гематурия, пиурия, а также отхождение кристаллов мочевых солей и конкрементов. Характерными симптомами наличия камня в МП следует считать наличие прерывистой струи при мочеиспускании и поллакиурию.

До внедрения в практику трансуретральных эндоскопических методов для удаления камней МП прибегали к открытым, инвазивным оперативным вмешательствам. В современной урологической практике предпочтение отдается малоинвазивным методам избавления пациентов от камней в МП. Основным методом удаления камней из МП в настоящее время является их эндоскопическое дробление — ДУВЛТ и контактная цистолитотрипсия. В зависимости от того, какая энергия используется для дробления, цистолитотрипсия может быть механической, пневматической, ультразвуковой, электроимпульсной и лазерной.

В то же время сегодня четких показаний к применению открытых или эндоскопических операций не существует. По данным ряда авторов (Нагиев Р.Л., Низамов И.Г., Галеев Р.Х., 2007), эффективность цистолитотрипсии и цистолитотомии одинакова (93,8%). Однако при прочих равных условиях преимущество должно отдаваться наименее инвазивному методу — трансуретральной контактной цистолитотрипсии.

Несмотря на очевидные преимущества перед цистолитотомией, у контактной цистолитотрипсии имеется ряд собственных недостатков, основными из которых являются:

- повышенная мобильность конкремента в водной среде;
- гипермобильность отдельных фрагментов за счет потока промывной жидкости;
- сложность фиксации отдельных осколков;
- ухудшающаяся визуализация за счет разной степени геморрагии, а также взвеси от конкремента;
- при крупных камнях значительно увеличивается длительность операции.

Докладчик сообщил, что на основании проведенных наблюдений впервые предложен способ оперативного эндоскопического удаления крупных и множественных камней МП. Таковой заключается в применении в качестве ирригационного вещества углекислого газа (CO₂). Для подтверждения эффективности такого метода автором и его командой было проведено исследование, целью которого являлось изучение возможности применения CO₂ для создания оптической среды в ходе проведения контактной цистолитотрипсии. Оценивались эффективность и безопасность данной методики, а также возможности ее применения в рутинной практике у больных с камнями в МП.

В исследовании с участием 31 пациента с камнями в МП 13 лиц составили группу, которым выполнялась газовая цистоскопия; в контрольную группу вошли 18 участников для проведения цистоскопии, в которой использовалась ирригационная жидкость. Возраст пациентов варьировался от 25 до 72 лет.

- Критериями оценки эффективности метода являлись:
- время, затраченное на проведение литотрипсии;
 - масса извлеченных фрагментов;
 - мобильность конкремента и его фрагментов;
 - качество визуализации;
 - длительность пребывания пациента в стационаре.

Предоперационная подготовка, вид обезболивания и положение больного не отличались от таковых при стандартных трансуретральных вмешательствах. Осуществлялась уретроцистоскопия в жидкой ирригационной среде, после чего по тубусу МП опорожнялся, затем в него нагнетался CO₂ (давление 13 мм рт. ст.) до расправления. После этого выполняли цистоскопию в газовой среде с визуализацией конкремента. Далее зонд литотриптера подводили к конкременту и осуществляли его дробление

до мелких фрагментов с последующим их отмыванием. На одну операцию использовали в среднем от 2 до 30 л CO₂ и около 2 л физиологического раствора для отмывания фрагментов. Давление CO₂ составляло 13–16 мм рт. ст. Такое давление CO₂ является безопасным и используется также в абдоминальной эндоскопической хирургии.

- Особенностями проведенной операции являются:
- возможность изменять давление и объем МП без потери качества изображения;
 - пониженное давление в МП от 6 до 12 мм рт. ст.;
 - литотомическое положение с опущенным каудальным концом;
 - форма МП грушевидная, вытянутая, с нижней точкой в области шейки МП и приподнятой межмочеточниковой складкой с образованием кармана.

Кроме того, при выполнении данной работы оценивали безопасность нового метода. Главный вопрос состоял в том, насколько безопасно введение CO₂ в МП и может ли это привести к каким-либо осложнениям, поскольку в настоящее время сформулированы четкие требования, предъявляемые к газам, применяемым при лапароскопии. Газ, используемый для инсuffляции в брюшную полость, должен быть бесцветным, не поддерживающим горение, химически инертным, устойчивым, недорогим в производстве, доступным, растворимым в плазме. CO₂ соответствует перечисленным требованиям.

Результаты проведенного исследования представлены в таблице.

Однако при дроблении конкрементов небольшой массы (10–20 г) не было получено достоверной разницы при сравнении конечных точек.

Таким образом, контактная литотрипсия конкрементов МП в газовой оптической среде является безопасным и эффективным методом, позволяет улучшить визуализацию, уменьшить миграцию конкрементов при дроблении и сократить время проведения операции.

С докладом «Состояние иммунитета у пациентов с хроническим абактериальным простатитом, обусловленным герпесвирусной инфекцией» выступил специалист Лечебно-диагностического центра Св. Луки (г. Ивано-Франковск) А.И. Федорив.

Хронический простатит не является прямой угрозой жизни пациента, но значительно ухудшает качество его жизни, поскольку негативно влияет на семейные взаимоотношения и трудоспособность. Согласно данным статистики, только 5–10% случаев хронического простатита обусловлены бактериальной природой, и все чаще причина последнего связана с вирусной инфекцией. При проведении цитологической и иммунологической диагностики секрета простаты у 204 пациентов с абактериальным простатитом герпесвирусная инфекция как этиологический фактор была подтверждена в 68,6% случаев (Strockij A.V. et al., 2015). В другом исследовании у лиц, подвергшихся трансуретральной резекции простаты, патогистологически выявляли цитомегаловирусную инфекцию (Tan S.K. et al., 2019).

Обширный тканевой тропизм, способность к персистенции и латенции в организме инфицированного больного являются уникальными биологическими свойствами герпесвирусов. Они обладают феноменальной способностью вырабатывать белки в фазе репликации, которые блокируют рецепторы лимфоцитов и координируют иммунный ответ.

Различают два вида иммунного ответа:

1. Неспецифический (врожденный):

Таблица. Сравнение исходов трансуретральной контактной цистолитотрипсии в газовой и жидкой средах		
Исследуемые критерии	CO ₂ -среда	Жидкая среда
К-во пациентов, n	13	18
Длительность операции	65 (±15) мин, максимум 180 мин при размере конкремента >200 г	120 (±24) мин
Визуализация геморрагий	–	+
Миграция фрагментов	Незначительная	Значительная
К-во койко-дней	2,4	3,8
Инфекционно-воспалительные осложнения, абс. (%)	–	2 (11%)

- гуморальный (система комплемента, лизоцим, интерлейкины, интерфероны [IFN]);
 - клеточный (моноциты, макрофаги, нейтрофилы, базофилы, дендритные клетки, натуральные киллеры).
2. Специфический (приобретенный):
 - гуморальный (В-лимфоциты, плазматические клетки, специфические антитела);
 - клеточный (Т-лимфоциты хелперы I и II типов, Т-супрессоры, Т-лимфоциты регуляторные).

IFN — общее название ряда белков со сходными свойствами, выделяемых клетками организма в ответ на вторжение вируса, некоторые бактериальные вещества и низкомолекулярные химические соединения. IFN индуцируют либо активируют определенные клеточные белки, блокирующие репликацию вируса.

В настоящее время известно более 20 IFN, различающихся по структуре, биологическим свойствам и преобладающему механизму действия. Их подразделяют на три типа.

• Тип I — известный как вирусный IFN, включает IFN-α (лейкоцитарный, синтезируется активированными моноцитами и В-лимфоцитами), IFN-β (фибробластный, синтезируется фибробластами, эпителиальными клетками и макрофагами) и пр. Первому типу (IFN-α, IFN-β) главным образом присущи антивирусный и антипролиферативный эффекты, в меньшей степени — иммуномодулирующий.

• Тип II — иммунный, включает IFN-γ (синтезируется активированными Т-лимфоцитами и NK-клетками). Главное действие IFN-γ — участие в реакциях иммунитета. Он начинает вырабатываться на последующих этапах инфекционного процесса уже сенсibilизированными Т-лимфоцитами и активно участвует в каскаде специфического иммунного ответа.

• Тип III был обнаружен позже I и II типов; информация о нем свидетельствует о его участии в иммунном ответе при некоторых видах вирусных инфекций.

Исходя из знаний о взаимосвязи герпетической инфекции и хронического абактериального простатита, влиянии ее на иммунитет, докладчиком и его коллегами было проведено исследование. Его цель заключалась в оценке роли вируса простого герпеса и цитомегаловируса в этиологии хронического абактериального простатита.

Было обследовано 98 пациентов с хроническим абактериальным простатитом категории ИИБ, группу сравнения составили 40 здоровых мужчин. С целью подтверждения вирусной этиологии всем больным проводили дополнительное специфическое обследование: определяли серологические (антитела классов IgM и IgG методом ИФА), а также вирусологические (ДНК вирусов в секрете простаты или эякуляте методом ПЦР) маркеры. Для установления давности инфекции определяли индекс авидности антител класса IgG.

Были определены критерии активности вирусной инфекции: IgM, низкоавидные IgG, ДНК вируса в секрете простаты или эякуляте. По результатам проведенного исследования у 20 (25,9%) больных среди всех серопозитивных пациентов по данным специфического обследования выявлен один или несколько критериев активности вирусной инфекции. Это свидетельствует о недавнем инфицировании или активации герпесвирусной инфекции (герпесвирус + цитомегаловирус), что может объяснять клиническую картину хронического простатита. Основным критерием диагностики хронического абактериального простатита герпетической и цитомегаловирусной этиологии стало выявление ДНК вируса в секрете простаты или эякуляте методом ПЦР.

Оценка состояния иммунной системы у лиц, принимающих участие в исследовании, проводилась путем определения IFN-γ в сыворотке крови и уровней иммуноглобулинов основных классов. Было установлено достоверное снижение концентрации IgA в сыворотке крови больных по сравнению с контрольной группой (1,79±0,2 против 1,92±0,07 г/л). Дефицит IgA был наиболее выражен у пациентов с тяжелым течением герпетической инфекции, у которых рецидивы болезни наблюдались от 6 до 12 раз в год (1,46±0,5 против 1,87±0,46 г/л при легком течении и 1,82±0,54 г/л при среднетяжелом течении). Общее содержание IgM в сыворотке больных герпетическим простатитом было существенно выше, чем в контрольной группе (1,46±0,24 против 1,20±0,7 г/л; p<0,05); в то же время содержание IgM в сыворотке крови пациентов с герпетической инфекцией было достоверно выше показателей у здоровых лиц (14,1±2,1 против

Продолжение на стр. 18.

Новые возможности диагностики и лечения урологических заболеваний

По материалам конгресса Ассоциации урологов Украины

Продолжение. Начало на стр. 13.

12,58±2,02 г/л; $p>0,05$). Была зафиксирована тенденция к повышению уровня IgG в сыворотке крови у пациентов с длительностью инфекционного процесса до 2 лет (15,2±2,3 против 13,6±2,6 г/л с длительностью от 2 до 7 лет и 14,4±2,8 г/л с длительностью >7 лет).

При оценке фагоцитарного звена выявлено, что спонтанная микробицидная активность нейтрофилов у больных герпетическим простатитом снижена, резервные потенции нейтрофилов редуцированы, что выявляется в стимулированном НСТ-тесте, а также верифицируется согласно данным коэффициента стимуляции. При анализе фагоцитарного звена не установлено различий в основных его показателях у лиц с различной степенью тяжести и длительностью инфекционного процесса.

Отсюда следует, что у пациентов с хроническим абактериальным простатитом, причиной которого является герпесвирусная инфекция, существуют достоверные изменения в иммунном статусе как на системном, так и на местном уровне. Более высокие показатели иммуносупрессии были диагностированы у больных с поражением простаты вирусом простого герпеса и цитомегаловирусом. Таким образом, определение вирусной этиологии хронического простатита дает возможность пересмотреть подходы к патогенетическому лечению заболевания.

Современные подходы к лечению почечной колики освещил в своем докладе **заведующий кафедрой урологии Ивано-Франковского национального медицинского университета, доктор медицинских наук, профессор Н.В. Зеляк**.

Почечная колика (ПК) представляет собой одну из наиболее тяжелых форм боли человека. Такая интенсивность болевого синдрома обусловлена повышением внутрилоханочного давления и спазмом гладких мышц верхних мочевых путей. Несмотря на существующий обширный диагностический и терапевтический арсенал, ПК является одной из ведущих проблем современной медицины. В странах Европы ее диагностируют у 7-9% пациентов, обратившихся за медицинской помощью по поводу болевого синдрома (Kober A. et al., 2003). ПК является одним из наиболее распространенных состояний в урологической практике. Так, пациенты с ПК ежегодно составляют в среднем 42% от общего числа больных урологических стационаров, преобладающее большинство которых — лица трудоспособного возраста (Бойко А.И., 2003; Белый Л.Е., 2009).

Типичным симптомом ПК является сильная, нестерпимая боль в поясничной области с иррадиацией к лонному сочленению, внешним половым органам и внутренней поверхности бедер. В случае локализации камня в уретре боль распространяется в надлобковую область. Последняя возникает, когда конкремент проталкивается через узкий просвет мочеточника, вызывая его нефизиологический спазм. ПК может сопровождаться тошнотой и рвотой, позывами к мочеиспусканию и учащенным мочеиспусканием с малым количеством мочи, ознобом и лихорадкой (при наличии инфекции мочевых путей), гипотензией и обмороком (при очень сильной боли), гематурией. При физикальном осмотре определяется болезненность в области почки на стороне колики и повышенное напряжение мышц на больной стороне.

Наиболее ценными методами диагностики ПК являются УЗИ почек, МП и органов брюшной полости, экскреторная урография, мультиспиральная компьютерная томография, магнитно-резонансная урография и пр., позволяющие выявить конкремент и изменения мочевых путей, а также расширение лоханки и чашечек почечной паренхимы.

Профессор Н.В. Зеляк отметил, что за период 21-летней работы в урологическом отделении Ивано-Франковской ЦГКБ было зарегистрировано 3612 случаев ПК, при этом возраст обратившихся за медицинской помощью пациентов варьировался от 7 до 72 лет. К счастью, большинство из них не имели полной обструкции мочевыводящих путей, поэтому риск ухудшения функции почек был минимальным.

Терапия ПК преследует две основных цели: устранение боли и обструкции. В первую очередь она должна быть

направлена на купирование болевого синдрома, а лишь затем — на выведение камня из верхних мочевых путей. Устранение боли свидетельствует об эффективности проводимой терапии (Amat С.М., Romero Р.Р., 1994; Гузенко В.Н. и соавт., 2004).

Препаратами первой линии для купирования ПК являются нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП). Действие последних обусловлено торможением синтеза простагландина E₂, редукцией почечного кровотока и уменьшением образования мочи, что обеспечивает длительный анальгезирующий эффект. Несмотря на то что эффект опиоидных анальгетиков в купировании ПК наступает в течение до 10 мин, уже через 20-30 мин разницы в обезболивающем эффекте между НПВП и морфином не наблюдается.

После появления селективных ингибиторов ЦОГ-2 препараты этой группы стали с энтузиазмом применять для купирования ПК. Однако позже в исследовании VIGOR было продемонстрировано, что эти средства оказывают негативное влияние на почечную функцию и состояние сердечно-сосудистой системы. Применение рофекоксиба ассоциировалось с 5-кратным повышением риска возникновения инфаркта миокарда, также повышался риск возникновения церебральной тромбоэмболии.

Неизменным традиционным методом лечения, который целесообразно и безопасно применять для купирования ПК, является внутримышечное введение папаверина гидрохлорида, метамизола натрия, фенпивериния бромид, но-шпы, баралгина. В качестве дополнительной терапии широко применяют тепловые процедуры на область живота и нижней части спины, эффективность которых показана в исследовании A. Kober et al. (2003). Показаны сидячие ванны (температура воды — 37-39 °С, 10-20 мин), можно с добавлением в воду нескольких стаканов отвара хвоща полевого; лежачие ванны без покрытия водой области сердца (температура воды — 37-38 °С, 15-20 мин). Однако следует учитывать, что тепловые процедуры противопоказаны при наличии макро- и микрогематурии, опухолю любой локализации, а также у пациентов с сердечно-сосудистой недостаточностью и лиц пожилого возраста (Зозуля И.С., 2008).

Ввиду того что ПК представляет собой одну из наиболее тяжелых форм боли человека, крайне важными у этой категории пациентов являются быстрая диагностика и адекватное обезболивание. На сегодня использование НПВС и опиоидных анальгетиков выступает эффективным методом купирования ПК. Также возможно комбинированное влияние на механизм боли посредством назначения различных спазмолитиков, грелок и горячих ванн.

Доклад **«Гуморальная реактивность к Hsp60 человека сыворотки женщин с хроническими воспалительными заболеваниями органов малого таза и сексуальными дисфункциями»** представила **главный научный сотрудник отдела сексopatологии и андрологии ГУ «Институт урологии НАМН Украины», доктор медицинских наук, профессор О.В. Ромащенко**.

Воспалительные заболевания органов малого таза (ВЗОМТ) — наиболее распространенные и весьма серьезные инфекционные заболевания, встречающиеся у женщин репродуктивного возраста. К ним относятся воспалительные процессы матки, маточных труб, яичников и тазовой брюшины. Изолированное воспаление различных отделов полового тракта в клинической практике встречается весьма редко.

Спектр осложнений ВЗОМТ достаточно широк и включает в себя:

- нарушение соматического и психоэмоционального состояния;
- невынашивание и другие осложнения беременности;
- доброкачественные опухоли и онкологические заболевания;
- нарушения сексуального здоровья пары;
- гинекологические и андрологические расстройства;
- бесплодность пары.

К сожалению, сегодня две трети случаев ВЗОМТ не диагностируются своевременно, что приводит к снижению эффективности лечения на поздних стадиях заболевания. В связи с этим актуальным является вопрос о поиске дополнительных плазматических маркеров для диагностики и контроля эффективности лечения ВЗОМТ, а также для определения репродуктивной перспективы.

В последнее время в сфере диагностики различных инфекций человека наблюдается повышенный интерес к определению анти-Hsp60 антител. Это связано с тем, что выработка последних является неспецифической защитной реакцией организма против патогенов. Многочисленные инфекции, вызываемые бактериями, грибами, могут запускать иммунную реакцию против микробного Hsp60 с образованием анти-Hsp60 антител.

Hsp60 (heat shock protein 60) — белок теплового шока, присущий всем живым организмам — от бактерий до человека, а его синтез возрастает в стрессовых ситуациях. Hsp60 принимает участие в обеспечении белкового гомеостаза (правильный холдинг белков, деградация неправильно сложенных белков, формирование олигомерных белковых комплексов, внутриклеточный транспорт белков) и защищает клетки от апоптоза (Higgins et al., 2005).

О.В. Романенко представил результаты исследования, цель которого заключалась в изучении гуморальной реактивности к Hsp60 человека сыворотки женщин с ВЗОМТ, осложненными диспареунией.

Диспареуния — это боль в области малого таза или наружных половых органов, испытываемая во время полового акта. Боль может возникать и при врожденных, травматических повреждениях половых органов, вследствие хирургического вмешательства на наружных половых органах, при эндометриозе, опухоли органов малого таза, спайках, которые сформировались после болезни органов малого таза или операции, а также при различных ВЗОМТ.

В ходе исследования было проведено комплексное гинекологическое, сексологическое, психологическое обследование 61 женщины в возрасте от 26 до 48 лет с ВЗОМТ (длительность заболевания составляла от 2 до 15 лет). С помощью метода доплерографии проведено ультрасонографическое исследование анатомических структур органов малого таза и сосудов зоны клитора. Иммунореактивность сыворотки к Hsp60 человека определяли у 16 женщин с ВЗОМТ, осложненными диспареунией, и у 20 пациенток репродуктивного возраста без нарушений репродуктивного и сексуального здоровья с использованием метода иммуноферментного анализа (ELISA и Вестерн-блоттинг).

Согласно полученным результатам, у 55,73% (34/61) обследованных женщин с ВЗОМТ обнаружено диспареунию разной степени. В 82,35% (28/34) случаев диспареуния сочеталась с нарушением репродуктивной функции: трубное бесплодие — в 55,88% (19/34), невынашивание беременности — в 23,53% (8/34), внематочная беременность — в 2,94% (1/34). Самая высокая стадия диспареунии установлена у пациенток с ВЗОМТ (длительность более 5 лет), осложненными невынашиванием беременности, внематочной беременностью. При проведении исследования сосудов зоны клитора с использованием метода доплерографии выявлено повышение показателей индекса резистентности ($IR=0,78\pm0,82$) с одновременным снижением систолической линейной скорости кровотока ($V_s=6,5\pm9,0$ см/с) у женщин с диспареунией и нарушением репродуктивной функции. Высокую реактивность сыворотки к Hsp60 человека обнаружено у 12,5 и 75,0% (2/16 и 12/16) женщин, обследованных с помощью методов ELISA и Вестерн-блоттинга соответственно. По результатам Вестерн-блоттинга, все образцы сыворотки пациенток с диспареунией, в анамнезе которых были невынашивание беременности и внематочная беременность, имели высокую реактивность к исследуемому антигену.

Хотя высокая гуморальная реактивность сыворотки к Hsp60 человека может быть обусловлена и перекрестно-реагирующими антителами против бактериального Hsp60, это не дает оснований исключать наличие ВЗОМТ.

Таким образом, формирование диспареунии на фоне ВЗОМТ сочетается с нарушениями репродуктивной функции женщин и требует своевременной адекватной коррекции. Определение реактивности сыворотки к Hsp60 человека у женщин с ВЗОМТ может быть дополнительным диагностическим подходом к выявлению риска нарушений репродуктивной и сексуальной функций.

Подготовила **Иванна Садивская**



ДАЙДЖЕСТ

COVID-19

Пациентку с тяжелой формой COVID-19 вылечили клетками пуповины

Китайские ученые сообщили о нескольких случаях излечения пациентов от коронавируса COVID-19 с помощью трансплантации мезенхимальных клеток пупочного канатика. Одной из них стала 65-летняя китаянка с сахарным диабетом. По оценкам ВОЗ, эпидемия COVID-19 носит характер пандемии, и пока от нового вируса нет вакцины и специфической терапии. Сегодня ко всем пациентам применяют неспецифическую противовирусную терапию и симптоматическое лечение в зависимости от состояния человека и от анамнеза.

Учитывая, что большинство летальных случаев вызвано тяжелой воспалительной реакцией и грубыми нарушениями функции легких, ученые в ускоренном режиме разрабатывают альтернативные варианты лечения. Одним из них стала трансплантация стволовых клеток.

Китайские ученые представили новый успешный случай излечения с помощью трансплантации мезенхимальных клеток пупочного канатика, сообщает пресс-служба Института стволовых клеток человека. Ранее Пекин сообщил о семи пациентах, которым тоже успешно выполнили трансплантацию стволовых клеток. Трех человек в больнице города Хаунган готовят к трансплантации.

Трансплантация мезенхимальных клеток пупочного канатика методом внутривенной инфузии была выполнена 65-летней пациентке в тяжелом состоянии в отделении интенсивной терапии в больнице города Куньмин. Женщина заболела в конце января и сначала получала стандартную терапию – противовирусные препараты и антибиотики. После краткосрочного улучшения ее состояние ухудшилось. В анамнезе у нее был сахарный диабет 2-го типа.

Первая инфузия клеток была выполнена 9 февраля, вторая – через три дня. Уже 13 февраля женщина смогла встать с постели. Была зафиксирована положительная динамика, улучшилось общее состояние. Финальную трансплантацию провели 15 февраля. Сегодня все жизненно важные показатели состояния здоровья пациентки вернулись к норме, результат теста на наличие коронавируса – отрицательный.

«Достигнутые результаты доказывают, что трансплантация мезенхимальных клеток пупочного канатика может быть идеальным выбором для самостоятельного или комбинированного лечения COVID-19 у пациентов в тяжелом состоянии», – говорится в выводах исследования. «Известно, что коронавирус COVID-19 вызывает серьезные повреждения легких, печени и других органов, может регулировать гиперреактивность иммунной системы, поэтому ученые сейчас обратились к терапии стволовыми клетками. Применение мезенхимальных клеток доказало эффективность и безопасность для многих заболеваний в рамках клинических исследований. Среди них сахарный диабет 2-го типа и его осложнения, ряд аутоиммунных заболеваний, повреждения спинного мозга, аутизм, ДЦП, остеоартроз, рассеянный склероз и другие. Теперь эффект подтвержден и для лечения осложнений от коронавируса COVID-19», – прокомментировал сообщение из Китая директор Гемабанка Александр Приходько.

ESC рекомендовало продолжать терапию антигипертензивными средствами во время эпидемии COVID-19

Европейское общество кардиологов (ESC) выступило с заявлением, в котором признало необоснованными опасения насчет приема ингибиторов АПФ и БРА в условиях вспышки COVID-19 и рекомендовало не прекращать терапию этими препаратами. В связи со свидетельствами высокой смертности у пациентов с COVID-19 и артериальной гипертензией специалисты выдвинули гипотезу о том, что это может быть связано с приемом антигипертензивных средств, говорится в заявлении.

В статье, опубликованной в The Lancet Respiratory Medicine, сообщается, что новый коронавирус подобно SARS-CoV для проникновения в клетку связывается с ангиотензин-превращающим ферментом 2 (АПФ-2). Это вызвало резонанс в социальных сетях Великобритании, где последовали предположения об увеличении риска инфицирования и тяжести протекания COVID-19 при приеме ингибиторов АПФ и БРА, повышающих уровень этого фермента. Вслед за этим некоторые пациенты отказались от приема данных препаратов.

Эксперты ESC рекомендуют врачам и пациентам продолжать терапию антигипертензивными препаратами и подчеркивают, что достаточных клинических и научных данных о рисках приема ингибиторов АПФ и БРА в контексте вспышки COVID-19 нет.

Американские кардиологи предупредили о сердечно-сосудистых рисках COVID-19

Американская коллегия кардиологов (ACC) опубликовала информацию для медицинских специалистов, согласно которой пациенты с сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ) подвергаются особому риску во время эпидемии нового коронавируса. Сообщения о случаях заболевания свидетельствуют, что у больных COVID-19 с сопутствующими патологиями выше риск осложнений и смерти. Так, до 50% госпитализированных пациентов имеют хронические заболевания и 40% – сердечно-сосудистые или цереброваскулярные.

Согласно одному из сообщений, которое было опубликовано в JAMA, из 138 госпитализированных в г. Ухань (КНР) пациентов с COVID-19 у 20% развился острый респираторный дистресс-синдром, у 17% – аритмия и у 7% – повреждение миокарда. Неофициальные источники сообщают, что у некоторых пациентов развивается миокардит.

С учетом существующей неопределенности ACC предлагает следующее:

- У пациентов с COVID-19 старшего возраста необходимо обращать внимание на такие симптомы, как кашель, учащенное дыхание, поскольку они реже поступают в больницы с лихорадкой.

- С учетом повышенного риска вторичной бактериальной инфекции пациентам с ССЗ необходимо регулярно проходить вакцинацию, в том числе против пневмококковой инфекции. Также рекомендуется проходить вакцинацию от гриппа, который может быть спутан с коронавирусной инфекцией.

- Может быть целесообразным лечить больных с COVID-19 и сопутствующими хроническими заболеваниями в приоритетном порядке. Также следует учитывать, что коронавирусная инфекция может маскировать симптомы острого инфаркта миокарда, увеличивая риск гиподиагностики.

По материалам <https://medvestnik.ru>

ДАЙДЖЕСТ

Опыт применения антибактериального препарата Эспа-фоцин при лечении острого неосложненного цистита у женщин

Инфекции мочевых путей (ИМП) – крайне актуальная проблема современного здравоохранения ввиду их широкой распространенности. Наиболее часто неосложненный цистит встречается у женщин (Schappert S.M., 2007; Foxman B., 2017). Эпизод острого неосложненного цистита в течение жизни имеет каждая вторая женщина, при этом у 30% женщин отмечается рецидивирующее течение. Почти у каждой третьей женщины к 24 годам случается минимум один эпизод цистита.

По данным эпидемиологических исследований ДАРМИС и ARESC, наиболее часто выявляемым этиологическим агентом острого неосложненного цистита является *E. coli* – 64-95% случаев, значительно реже встречаются *Staphylococcus saprophyticus* и *Enterococcus spp.* – 4-10% случаев. Крайне редко этиологическими факторами выступают другие бактерии из семейства *Enterobacterales*, такие как *Klebsiella pneumoniae* и *Proteus mirabilis*.

При лечении антимикробными препаратами следует учитывать современную мировую проблему – распространенность бактерий с множественной лекарственной устойчивостью. Несмотря на рост антибиотикорезистентности, чувствительность к фосфомицину сохраняется высокой, в связи с чем в клинических рекомендациях большинства стран фосфомицин используется в качестве препарата первой линии эмпирической антибактериальной терапии острого неосложненного цистита в дозе 3 г однократно.

Целью данного исследования была оценка эффективности и безопасности применения антибактериального препарата фосфомицина трометамола (Эспа-фоцин) у женщин репродуктивного возраста с острым неосложненным циститом.

Было проведено проспективное нерандомизированное исследование с участием 32 женщин с острым неосложненным циститом. Средний возраст пациенток составил 27,3±3,1 года. Перед началом исследования было проведено общеклиническое, бактериологическое, ультразвуковое обследование. Критерии включения в исследование: наличие патогномичных симптомов острого неосложненного цистита. Критерии исключения: осложненное течение ИМП, анатомические и функциональные нарушения мочевыводящих путей, сопутствующие заболевания. Пациенткам, включенным в исследование, был назначен исследуемый препарат в дозе 3 г однократно. Результативность терапии оценивали на 3-й и 14-й дни после приема препарата, ее критериями стали клиническая и микробиологическая эффективность и безопасность.

Результаты

Единственным бактериальным изолятом, выделенным из мочи исследуемых, являлась *E. coli*, при этом 4 (12,5%) штамма продуцировали β-лактамазы расширенного спектра. Чувствительность *E. coli* к фосфомицину составила 100%. Резистентность к ампициллину – 15,6%, левофлоксацину и норфлоксацину – 9,4%, цефотаксиму, цефтазидиму, цефподоксиму – 12,5%. К 3-м суткам после однократного приема фосфомицина симптомы цистита были купированы у всех исследуемых. На 14-й день, по результатам контрольного бактериологического исследования, рост бактерий в образцах мочи отсутствовал. Во время всего периода наблюдения значимых побочных эффектов не выявлено.

Выводы

Наше исследование показало, что применение антибактериального препарата Эспа-фоцин при остром неосложненном цистите у женщин репродуктивного возраста эффективно и безопасно. Постоянно сохраняющаяся высокая чувствительность к фосфомицину позволяет рекомендовать данный препарат в качестве эффективной эмпирической антибактериальной терапии у изученной категории пациентов.

И.А. Абоян, Ю.Н. Орлов, О.А. Волошина, Н.В. Орлов, Д.С. Павлов. Урология, 2019, №4.

ЕСПА-ФОЦИН®
фосфомицин 3000 мг

ЦИСТИТ ДОЛГЕ ОДНИМ УДАРОМ

- Висока 90-100% активність проти мультирезистентних штамів та штамів, що виробляють БЛРС²
- Найвища чутливість бактерій - більше 97%³
- Майже повна відсутність перехресної резистентності⁴
- Максимальна концентрація в сечовому міхурі⁵
- Висока безпечність - фосфомицин рекомендований для лікування бактеріурії навіть у вагітних⁶
- Довготривала дія, тому для лікування гострого циститу достатньо лише однієї дози⁷



Рекомендований Європейською асоціацією урологів¹

**ПРЕПАРАТ ПЕРШОГО ВИБОРУ
для лікування циститу**

Інформація для медичних та фармацевтичних працівників. Повна інформація міститься в інструкції для медичного застосування. ЕСПА-ФОЦИН. РЛ № UA/14762/01/01 від 18.12.2015. Замовник: Еспарма ГмбХ, Німеччина. Виробник: Лікарська фабрика ГмбХ, Німеччина. Склад: 1 пакет містить фосфомицину трометамолу 3000 мг, що еквівалентно 3000 мг фосфомицину. Показання: лікування гострого неосложненого циститу нижньої сечовивідної шляхом, спричиненого бактеріями, чутливими до фосфомицину. Мікроорганізми у дорослих пацієнтів та дітей від 12 років. Профілактика інфекційних захворювань під час діагностичних процедур та хірургічних втручань у дорослих. Протипоказання: гіперчутливість до компонентів препарату, ниркова недостатність, гемодіаліз, вік до 12 років. Побічні ефекти: порушення роботи шлунково-кишкового тракту, діарея. Ці вказівки не тривалі і проводять самостійно. Головний офіс, виступ та інші. Представництво Еспарма ГмбХ в Україні: м. Київ, вул. Рибницька, 117. Еспарма компані. 1. Guidelines on urinary tract infections. Grabe M, et al. European association of urology 2015. 2. Surveillance Study in Europe and Brazil on Clinical Aspects and Antimicrobial Resistance Epidemiology in Females with Cystitis (ARESC): Implications for Empiric Therapy. Nabbe K G, et al. European Urology 2008; 54. 3. Fosfomycin: Use Beyond Urinary Tract and Gastrointestinal Infections. M. E. Falagas, et al. Clin Infect Dis. 2008; 46: (2). 4. Fosfomycin as an alternative therapeutic option for treatment of infections caused by multidrug-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA). Zlotolov et al. J. of Pre-Clinical and Clinical Research. 2014. Vol. 8, №2. 5. Fosfomycin: an old-new antibiotic. R. Raz. Clin Microbiol Infect 2012. 18, 6. Клінічні протокол з акушерської допомоги «Генеральні інфекції» №906. МОЗ України, 2006. 7. Інструкція для медичного застосування ЕСПА-ФОЦИН, 2015.

Сучасні принципи діагностики та раціональної антибактеріальної терапії інфекційних захворювань органів сечовивідної системи та малого таза

У лютому 2020 р. у Києві відбулася професійна колегія лікарів акушерів-гінекологів та урологів «Сучасна мікробіологія в практиці лікаря», яка була організована медичною лабораторією «ДІЛА». У центрі уваги колегії були новітні діагностичні розробки у вирішенні клінічних питань, практичні рекомендації щодо їх застосування, можливості сучасної лабораторної діагностики, що турбують не лише практикуючих лікарів, а й усіх пересічних жінок та чоловіків.

На колегії були розглянуті актуальні питання лабораторної діагностики та застосування раціональної етіотропної терапії, проблеми антибіотикорезистентності при лікуванні запальних захворювань органів малого таза та органів сечовивідної системи в акушерській, гінекологічній та урологічній практиці.

Згідно з даними Американського центру контролю і профілактики захворювань (Centers for Disease Control and Prevention, CDC), кількість інфекцій, стійких до антибіотиків, з 2013 р. зростає на 30% – з 2 до 2,6 млн випадків – як і кількість захворювань, що передаються статевим шляхом. Щороку реєструється понад 1 млн уперше виявлених випадків захворювання на гонорею, половина з яких є резистентними до антибіотиків.

У професійній колегії від «ДІЛА» взяли участь провідні українські фахівці, а саме:

– Руслан Опанасович Ткаченко, заслужений лікар України, головний спеціаліст із питань акушерської реанімації ДООЗ м. Києва, завідувач курсу акушерської анестезіології, доктор медичних наук, у темі «Проблеми антибіотикорезистентності в акушерстві»;

– Тетяна Миколаївна Тутченко, старший науковий співробітник відділення ендокринної гінекології ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології ім. акад. О.М. Лук'янової НАМН України», науковий консультант медичної лабораторії «ДІЛА», кандидат медичних наук, у темі «Переваги автоматизованої мікробіології. Гемокультура. Інші стерильні рідини»;

– Володимир Генрихович Жегулович, заслужений лікар України, доцент кафедри акушерства та гінекології №1 Національного медичного університету ім. О.О. Богомольця, у темі «Наслідки неефективного або відсутнього лікування запальних захворювань органів малого таза у жінок».



Із доповіддю «Антибактеріальна терапія інфекцій сечовивідних шляхів в умовах обмеженого застосування фторхінолонів» виступив завідувач кафедри урології Національного медичного університету ім. О.О. Богомольця, завідувач відділу запальних захворювань ДУ «Інститут урології НАМН України», доктор медичних наук, професор Сергій Петрович Пасєчніков.

Проблема інфекцій сечовивідних шляхів (ІСШ) є досить актуальною і широко

відомою темою. Її актуальність зумовлена тим, що загальне число хворих на ІСШ у світі протягом багатьох років залишається досить великим та ще й постійно збільшується, поступаючи лише кількості хворих на респіраторні захворювання. Відомо, що на це захворювання найбільш часто страждають жінки починаючи з дитячого віку. Вважається, що в середньому віці кожна друга жінка у світі хоча б один раз у своєму житті мала клінічний епізод, викликаний ІСШ, зазвичай циститом. І лише в похилому і старечому віці співвідношення хворих на ІСШ чоловіків і жінок дещо вирівнюється.

Хворі на ІСШ умовно розподіляються на дві великі групи – з неускладненим та ускладненим перебігом захворювання. Практичний інтерес становлять неускладнені ІСШ, передусім – найбільш поширений неускладнений цистит. Перший епізод цього захворювання зазвичай доволі легко купірується. Лікують таких хворих не лише (та й не насамперед) урологи, а й лікарі загальної практики (сімейної медицини), акушери-гінекологи, нефрологи й інші наші колеги. Така практика існує у країнах Європи, США та в багатьох інших країнах світу. Цей факт, відповідно, вимагає міждисциплінарного підходу до вирішення проблеми ефективності

лікування неускладненого циститу. Адже до 30% жінок, які хоча б один раз перенесли ІСШ, надалі, на жаль, страждають від рецидивуючої інфекції.

Отже, за поширеністю неускладненого гострого циститу посідає перше місце серед усієї урологічної патології. Незважаючи на виражені скарги, це захворювання ніколи не призводить до смерті або незворотних змін в органах сечовивідної системи. Водночас гострий неускладнений цистит за частотою призначень антибіотиків також превалює над усіма урологічними захворюваннями. На жаль, у повсякденній практиці різні фахівці для лікування циститу використовують антибіотики різних груп, дуже часто не дотримуючись принципових положень антибіотикотерапії та доказової медицини. А це є одним із факторів, що спричиняють розвиток стійкості збудників до протимікробних препаратів – глобальної проблеми сучасності.

Як відомо, промислове виробництво першого антибіотика – пеніциліну почалося 1943 р. За вісім десятиріч, що минули з того часу, кількість антибіотиків і їх виробників збільшилася до грандіозних масштабів. Проте і стійкість збудників до антибіотиків зростає неймовірно, її масштаби сьогодні вже становлять загрозу.

З огляду на важливість і масштабність цієї проблеми, Всесвітня організація охорони здоров'я (ВООЗ) у 2015 р. прийняла Глобальний план дій щодо боротьби зі стійкістю до антимікробних препаратів. З моменту першої публікації О. Флемінгом інформації про пеніцилін (1929) до прийняття ВООЗ цього документа ще не пройшло й століття. У чому ж причини подібного, фактично зворотного, результату від застосування антибіотикотерапії? Головними з них є швидка відтворюваність бактерій, помножена на кілька мільярдів років неперевершеного досвіду їх виживання в екстремальних умовах.

Тепер звернімося до короткої історії фторхінолонів. Дозволені для клінічного застосування ще в 80-х роках минулого століття, вони посіли особливе, практично домінуюче, місце серед препаратів для лікування інфекцій як відносно малотоксичні, із широким спектром антимікробної активності та пролонгованою дією засоби. Цьому також сприяли оптимальна для лікування урологічних інфекцій фармакокінетика з переважною нирковою екскрецією та висока ефективність при пероральному прийомі, що вкрай важливо для амбулаторної практики.

До 2015 р. включно рекомендаціями Європейської асоціації урології (ЕАУ) такі представники групи фторхінолонів, як офлоксацин, ципрофлоксацин та левофлоксацин, входили до схем терапії гострих і хронічних як неускладнених, так і ускладнених інфекцій як нижніх, так і верхніх сечовивідних шляхів. Якщо додати, що деяким фторхінолонам властива найкраща серед антибіотиків здатність проникати у тканини простати та яєчок, стають зрозумілими причини небаченої популярності цих препаратів серед





Автоматизована мікробіологія -  цільна антибіотикотерапія

ОДНОЧАСНО



■ Швидка автоматизована система ідентифікації широкого спектру збудників



■ Чутливість до антибіотиків відповідно до стандартів EUCAST



■ Визначення усіх маркерів антибіотикорезистентності



■ 71 ексклюзивне дослідження

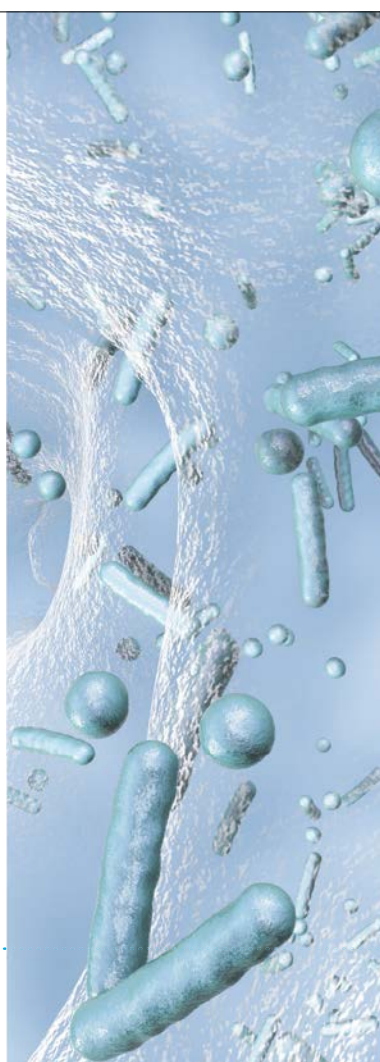


■ Розширені можливості бакпосіву крові та інших стерильних рідин

 www.dila.ua

 [dila.ua](https://www.facebook.com/dila.ua)

Система управління якістю сертифікована відповідно до міжнародного стандарту ISO 9001:2015 № UA228577 від 15.09.2017. Аттестат про акредитацію відповідно до ДСТУ EN ISO 15189:2015 (EN ISO 15189:2012, IDT) № 30001 від 12.07.2019. Акредитаційний сертифікат вищої категорії МОЗУ МЗ № 013358 від 23.02.2017. Ліцензія на медичну практику МОЗУ АД № 071280 від 22.11.2012



урологів і лікарів інших спеціальностей у всьому світі протягом кількох десятиліть.

Проте останніми роками саме до фторхінолонів відзначається найактивніше збільшення числа резистентних збудників, включаючи кишкову паличку, клебсієлу та ентеробактер — тобто збудників ІСШ. Внаслідок цього починаючи з 2017 р. фторхінолони, як і амінопеніциліни, експертами ЄАУ вже не рекомендуються для лікування неускладненого циститу із формулюванням: «...через негативний екологічний вплив і селекцію резистентних штамів». Ципрофлоксацин та левофлоксацин залишили тільки для емпіричної терапії неускладненого гострого пієлонефриту та ускладнених ІСШ лише за умов локальної резистентності патогенів <10%.

Разом із тим слід зауважити, що на фармацевтичному ринку України фторхінолони з'явилися на 10-15 років пізніше, ніж у Європі та США, тому у вітчизняній практиці зазначені препарати до цього часу ще зберігають достатню клінічну ефективність і, відповідно, антимікробну активність.

Однак останнім часом дедалі більш застережливою є інформація щодо побічної дії фторхінолонів. Як відомо, деякі з несприятливих ефектів лікарських засобів виявляються не на етапах експериментального або клінічного вивчення, а лише внаслідок широкого практичного застосування.

Саме це сталося із групою фторхінолонів. Через надшироке постмаркетингове застосування цих антибактеріальних препаратів виявлено цілу низку побічних ефектів. До їх числа входять кардіо- та нефротоксичність, ризик відшарування сітківки, тендиніт, депресія, тяжка діарея тощо. У ґрунтовному огляді літератури Н.Н. Liu (2010), що охоплює публікації з 1980 по 2009 р., тобто тридцятирічний період, зазначено, що небажані події, які пов'язані з використанням фторхінолонів, включають шлунково-кишкові розлади, токсичний вплив на центральну нервову систему, аномалії ЕКГ (наприклад, подовження інтервалу QT), порушення метаболізму глюкози, фототоксичність, сухожилні та суглобові розлади.

Доведено, що ципрофлоксацин може спричиняти кристалурию та пов'язаний із цим інтерстиціальний нефрит (Khan M. et al., 2015). Кристали ципрофлоксацину, які утворюються в лужному середовищі, створюваному сечовиною, формують внутрішньоканальцевий преципітат, що призводить до ниркової недостатності.

У дослідженні F. Raguideau et al. (2016) за участю 27,5 тис. дорослих пацієнтів показано статистично достовірне підвищення ризику відшарування сітківки в 10-денний період із моменту призначення фторхінолонів.

Управлінням із контролю за якістю харчових продуктів і лікарських засобів США (FDA) наведено цілий перелік побічних ефектів із боку скелетно-м'язової та периферичної нервової систем, виникнення яких є можливим при використанні фторхінолонів. Мова йде про тендиніт, розрив сухожилку, відчуття оніміння, поколювання в руках і ногах, м'язову слабкість, біль у м'язах, біль та набряк суглобів. Відповідно до рекомендацій FDA, попередження про ці та інші побічні ефекти внесено до інструкцій про медичне застосування відповідних фторхінолонів.

В. Pasternak, M. Inghammar, H. Svanstrom у 2018 р. опублікували результати ретроспективного когортного дослідження, що підтверджують наявність у фторхінолонів маловідомої побічної дії, яка виявляється у підвищенні ризику розвитку тяжких захворювань аорти. Прийом фторхінолонів був пов'язаний із підвищенням ризику виникнення аневризми/розшарування аорти на 66%. На думку авторів дослідження, подібний ефект зумовлений здатністю препаратів цієї групи підвищувати активність матриксних металопротеїназ, які можуть розщеплювати компоненти позаклітинного матриксу сполучних тканин.

В умовах поширеності туберкульозу в Україні важливим є ще один негативний аспект широкого застосування фторхінолонів. Воно не лише призводить до зростання резистентності мікобактерій, а й перешкоджає своєчасній диференціальній діагностиці, збільшуючи епідеміологічну напруженість. До того ж фторхінолони, маючи системну дію, викликають колатеральний ефект: змінюється склад нормальної мікрофлори кишечника, яка може перетворюватися зі сприятливої на вірулентну. До речі, це небажане явище завжди потрібно враховувати при виборі антибіотика для лікування ІСШ.

Беручи до уваги всі наведені факти, FDA рекомендує клініцистам при неускладнених урологічних інфекціях не призначати системні фторхінолони тим пацієнтам, у яких існують інші варіанти вибору антибактеріальної терапії, оскільки ризик серйозних побічних ефектів може перевищити потенціальну користь для таких хворих. Також надається рекомендація негайно припинити лікування фторхінолонами, якщо пацієнти повідомляють про серйозні побічні ефекти. Таких хворих для завершення курсу лікування слід переводити на антибіотики іншої групи. Відповідно до методичних рекомендацій Американської урологічної асоціації, застосування фторхінолонів не показано при неускладнених ІСШ, окрім випадків резистентності до інших препаратів.

Станом на 2019 р. для лікування гострого неускладненого циститу ЄАУ

також не рекомендує фторхінолони. Як препарати першої лінії слід використовувати фосфоміцину трометамол однофазово, макрокристали нітрофурантоїну протягом 5 днів або півмецилінам протягом 3-5 днів. Відразу слід зауважити, що два останні із зазначених препаратів в Україні не зареєстровані. Одноразове ж призначення фосфоміцину трометамолу ще досить часто не виправдано ігнорується лікарями як таке, що, на їхню думку, не забезпечує стійкого ефекту.

Отже, як правильно лікувати ІСШ в сучасних умовах? Які препарати доцільно призначати, а які й чому не варто? З огляду на вищезгадані обставини, вітчизняні лікарі в широкій амбулаторній та клінічній практиці мають шукати альтернативу фторхінолонам. Такою альтернативою сьогодні насамперед можна вважати цефалоспорины 3-го покоління. Відомо, що вони застосовуються переважно для парентерального лікування ІСШ у стаціонарах. Проте натеper в Україні зареєстровано й пероральну форму антибактеріальних препаратів цього класу, зокрема цефадроксил та цефіксим, які мають високу ефективність у лікуванні ІСШ, у тому числі неускладненого гострого циститу.

У табл. 1 наведено порівняльні дані щодо активності найбільш уживаних пероральних антибіотиків проти основних уропатогенів. Чутливість чотирьох основних збудників циститу (*Escherichia coli*, *Klebsiella oxytoca*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus mirabilis*) до цефіксиму, наприклад, становить 91-100%.

Зазначені таблетовані цефалоспорины 3-го покоління мають високу активність відносно позаликарняних штамів кишкової палички та низький потенціал селекції резистентних штамів. При їх застосуванні створюються високі концентрації в сечі та нирковій паренхімі, що робить можливим їх використання при інфекції як нижніх, так і верхніх сечовивідних шляхів. Беручи до уваги той факт, що фосфоміцину трометамол не накопичується в нирковій паренхімі, саме пероральні цефалоспорины 3-го покоління можна вважати адекватною альтернативою фторхінолонам для емпіричної амбулаторної антибактеріальної терапії неускладнених ІСШ — гострого пієлонефриту та гострого циститу.

Серйозну проблему в урологічній практиці становить рецидивуюча інфекція. Приблизно у 30% жінок виникають епізоди циститу понад 2-3 рази протягом року. Це може бути як результатом реінфекції, так і бактеріальної персистенції, якщо інфекція залишається в сечовивідних шляхах після лікування. На сьогодні в якості неантибактеріальних профілактичних заходів лікарі традиційно призначають імунопрофілактику пероральним препаратом ОМ-89, замісню гормональну терапію, пробіотики, рослинні препарати, зокрема на основі журавлини, D-манози та внутрішньоміхурові інстиляції. Разом із тим ЄАУ на даному етапі ефективними щодо запобігання рецидивам ІСШ у жінок постменопаузального віку визнає лише імуноактивну профілактику препаратом ОМ-89 та вагінальну естрогенотерапію (місцеву, але не пероральну). Не рекомендовано застосовувати для зниження частоти рецидивів пробіотики, журавлину, D-манозу і внутрішньоміхурові інстиляції з огляду на суперечливі дані або недостатню кількість досліджень.

Лікування неускладнених ІСШ може відбуватись амбулаторно під наглядом

уролога, нефролога, сімейного лікаря або терапевта. За потреби стаціонарного лікування його можна проводити в умовах урологічного, нефрологічного або терапевтичного відділення.

Щоб допомогти практикуючим лікарям різного фаху визначити межі своєї компетенції в лікуванні хворих на ІСШ, доцільно нагадати наступне. Неускладнені ІСШ — це епізоди гострого циститу або пієлонефриту в невагітних жінок репродуктивного віку, які не мають анатомічних і функціональних порушень та супутніх захворювань сечовивідних шляхів. Усі інші ІСШ фактично відносяться до ускладнених, адже пов'язані зі станами, що підвищують ризик інфікування або неуспішного лікування.

До факторів, що ускладнюють перебіг ІСШ, відносять:

- вагітність;
- літній вік;
- чоловічу стать;
- тривалість симптомів до 7 днів;
- недавній курс протимікробних препаратів;
- госпітальні інфекції;
- цукровий діабет;
- знижений імунітет;
- патологію органів сечовидільної системи;
- катетеризацію сечового міхура;
- недавні урологічні втручання.

Лікарям будь-якої спеціальності дуже важливо усвідомлювати, що ускладнені ІСШ, особливо обструктивний пієлонефрит та гнійні його форми, потребують обов'язкової госпіталізації до урологічного стаціонару через потенційну потребу у дренажуванні порожнистої системи нирки або гнійних вогнищ, а також через підвищений ризик розвитку уросепсису. Окрім усунення факторів, що ускладнюють ІСШ, для лікування таких хворих показані внутрішньовенні інфузії цефалоспорины 3-го покоління або комбіноване застосування аміноглікозиду з амінопеніциліном чи цефалоспорином 2-го покоління. Фторхінолони можуть призначатися тільки в регіонах із резистентністю збудників до них <10% виключно в разі алергії на β-лактами та аміноглікозиди, за винятком хворих урологічних стаціонарів та осіб, які проходили лікування фторхінолонами протягом останніх 6 місяців. Усі згадані обставини позбавляють можливості лікування пацієнтів із ускладненими ІСШ в будь-яких інших умовах, окрім урологічного стаціонару. У компетенції лікарів неурологічного профілю залишається тільки лікування хворих на неускладнений цистит та пієлонефрит.

На завершення констатуємо, що у реаліях нашої країни забезпечення раціональної антибіотикотерапії ускладнюється через цілу низку факторів. Зокрема, в Україні до цього часу не проводиться системний моніторинг антибіотикорезистентності ані позаликарняної мікрофлори, ані госпітальної інфекції. Що це означає? Це означає, що наші лікарі не можуть виконати рекомендації ЄАУ відносно призначення фторхінолонів «тільки в регіонах із резистентністю збудників <10%». Адже інформація про регіональну чутливість мікрофлори в нашій країні відсутня. Крім того, деякі із препаратів, що рекомендовані фахівцями ЄАУ (наприклад, макрокристали нітрофурантоїну та півмецилінам), взагалі відсутні на українському фармацевтичному ринку.

Продовження на стор. 22.

Препарат	<i>E. coli</i> (n=538)	<i>K. oxytoca</i> (n=45)	<i>K. pneumoniae</i> (n=196)	<i>P. mirabilis</i> (n=234)
Цефіксим	90,9	100,0	94,4	97,9
Ципрофлоксацин	76,4	95,6	91,8	72,6
Норфлоксацин	71,7	93,3	83,7	69,7
Фосфоміцин	98,7	68,9	66,8	73,9

Сучасні принципи діагностики та раціональної антибактеріальної терапії інфекційних захворювань органів сечовивідної системи та малого тазу

Продовження. Початок на стор. 20.

То що ж необхідно для покращення ситуації? Налагодження ретельного контролю за використанням антибактеріальних препаратів, а саме: чітке дотримання показань до їх призначення та термінів лікування, уникнення недоцільного емпіричного застосування, забезпечення моніторингу випадків резистентності збудників, за можливості — застосування альтернативних антибактеріальних та інших лікарських засобів, зокрема імунотерапевтичних.

Все це потребує безперервного спостереження за процесом, постійного прогнозування стану резистентності мікрофлори та запобігання критичним ситуаціям, а також підвищення рівня підготовки лікарів з усіх зазначених аспектів діяльності. Це нагальні завдання, які ще тільки чекають належного вирішення. Але є й хороша новина — Україна тепер також у тренді протидії антибіотикорезистентності: у березні минулого року Кабінет Міністрів України ухвалив Національний план дій щодо боротьби зі стійкістю до протимікробних препаратів.



Про тонкощі використання бактеріологічних методів дослідження при запальних захворюваннях органів малого тазу розповіла доцент кафедри акушерства та гінекології № 1 Національного медичного університету ім. О.О. Богомольця, науковий консультант медичної лабораторії «ДІЛА», кандидат медичних наук Ольга Анатоліївна Бурка.

Свій виступ вона розпочала з демонстрації інтернет-сторінки ВООЗ, на якій було представлено огляд першої національної консультації з приводу розробки та впровадження Національного плану дій щодо протимікробної резистентності, яка відбулася в Києві 7-9 лютого 2018 р. Даним слайдом доповідач акцентувала увагу колег на актуальності проблеми антибіотикорезистентності як в Україні, так і у світі в цілому.

Грамнегативна *E. coli* із сімейства *Enterobacteriaceae* виявляється у 70-90% випадків гострого циститу та пієлонефриту. Серед інших збудників, що викликають запальні захворювання органів малого тазу та сечовивідної системи, виділяють *Klebsiella pneumoniae*, *Staphylococcus spp.*, *Enterococcus spp.*, *Acinetobacter spp.*, *Pseudomonas aeruginosa* тощо. Доповідач навела дані Центру нагляду за протимікробною резистентністю у Центральній Азії та Східній Європі (Central Asian and Eastern European Surveillance of Antimicrobial Resistance, CAESAR) за 2018 р., згідно з якими було виявлено, що серед 11 ізолятів *E. coli* пацієнтів України була відзначена 82% резистентність до амоксициліну та 0% — до імipенему/меропенему. У той же час серед 29 ізолятів *K. pneumoniae* резистентність до імipенему/меропенему становила 28%, і вона була найнижчою серед

досліджуваних антибактеріальних препаратів. Мультирезистентність *E. coli* та *K. pneumoniae* дорівнювала 30 і 40% відповідно. Як ми бачимо, проблема антибіотикорезистентності на сьогоднішній день постає дуже гостро і вимагає невідкладного реагування та розробки раціональної тактики для її вирішення. Подолання або зниження резистентності патогенів до антибіотиків дасть можливість підвищити ефективність етіотропного лікування й, у свою чергу, знизити ризик розвитку ускладнень і навіть смерті.

Медична лабораторія «ДІЛА» сьогодні пропонує визначення всіх доступних у рутинній практиці маркерів резистентності методом автоматизованої мікробіології «Автоматизована

мікробіологія — доцільна антибіотикотерапія». Дослідження передбачає визначення широкого спектра типових збудників та їхньої чутливості до відповідних антибактеріальних препаратів (табл. 2). Такий діагностичний підхід ґрунтується на найбільш сучасних даних Європейського товариства мікробіології й інфекційних захворювань (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing, EUCAST). Застосування даного методу дослідження дозволяє наступне: здійснити підбір найбільш ефективної, персоналізованої антибактеріальної/протимікробної/антимікотичної терапії; запобігти зростанню явища антибіотикорезистентності на індивідуальному та популяційному рівнях.

Автоматизована мікробіологія - цільна антибіотикотерапія

Таблиця 2. Культуральні дослідження при запальних захворюваннях сечостатевої системи та органів малого тазу

Показання	Культуральне дослідження	
За умови виключення інфекцій, що передаються статевим шляхом (ІПСШ)		
Аеробний вагініт / рецидивуючий аеробний вагініт	Визначення аеробів з АГ* з МІС**	
Рецидивуючий бактеріальний вагініт	Визначення анаеробів з АГ*	
Рецидивуючий кандидозний кольпіт	Визначення грибів <i>Candida spp.</i> з антимікотикограмою з МІС**	
Рецидивуючий цервіцит	Визначення аеробів з АГ* з МІС** Визначення анаеробів з АГ*	
За умови обов'язкового обстеження на ІПСШ		
Гострий бартолініт	Визначення аеробів з АГ* з МІС** Визначення анаеробів з АГ*	
Ендометрит (внутрішньоматкова спіраль, після переривання вагітності, після пологів)	Визначення аеробів з АГ* з МІС** Визначення анаеробів з АГ*	
Культуральні дослідження при запальних захворюваннях сечостатевих органів у чоловіків		
Показання	Культуральне дослідження	
За умови виключення ІПСШ		
Простатит	Визначення аеробів з АГ* з МІС**, грибів <i>Candida spp.</i> з антимікотикограмою з МІС** (сеча, секрет простати, еякулят)	
Баланопостит	Визначення аеробів з АГ* з МІС**, грибів <i>Candida spp.</i> з антимікотикограмою з МІС** (мазок із препуціального мішка)	
Культуральні дослідження при запальних захворюваннях органів сечовивідної системи		
Показання	Біологічний матеріал	Культуральне дослідження
Уретрит, цистит	Сеча	Визначення аеробів з АГ* з МІС**
Піурія, цистит, пієлонефрит	Сеча	Визначення аеробів та грибів <i>Candida spp.</i> з антибіотико-/антимікотикограмою з МІС**
Скринінг вагітних на безсимптомну бактеріурію	Сеча	Визначення аеробів з АГ* з МІС**
Культуральні дослідження при ускладненнях запальних захворювань органів малого тазу		
За умови обов'язкового обстеження на ІПСШ		
Абсцеси будь-якої локалізації	Вміст абсцесу	Визначення аеробів з АГ* з МІС** Визначення анаеробів з АГ* Визначення грибів <i>Candida spp.</i> з АГ* з МІС**
Перитоніт	Екссудат із черевної порожнини	Визначення аеробів з АГ* з МІС** Визначення анаеробів з АГ*

Примітки: * АГ – антибіотикограма; ** МІС – мінімальна інгібуюча концентрація.

Примітки: *АГ — антибіотикограма; ** МІС — мінімальна інгібуєча концентрація.

За допомогою методу автоматизованої мікробіології можлива швидка автоматична ідентифікація широкого спектра мікроорганізмів, а саме: 160 видів грамнегативних бактерій (точність ідентифікації — 97%); 145 видів грампозитивних бактерій (точність ідентифікації — 99%); 64 види дріжджових і дріжджоподібних грибів (загальна точність ідентифікації дріжджів — >95%, а для п'яти найбільш розповсюджених видів [*Candida albicans*, *Candida krusei*, *Candida parapsilosis*, *Candida tropicalis*, *Candida glabrata*] — 98%).

Переваги автоматизованої мікробіології:

- автоматизована видова ідентифікація широкого спектра збудників:
 - 160 видів грамнегативних бактерій, точність ідентифікації — 97%;
 - 145 видів грампозитивних бактерій, точність ідентифікації — 99%;
- одночасне визначення чутливості до широкого спектра антибактеріальних препаратів, враховуючи маркери резистентності;
 - комбіновані панелі антибіотикочутливості з сучасними препаратами (оригінальні молекули);
 - відсутність суб'єктивного фактора під час інтерпретації результатів;
 - стандартизація та безперервний контроль якості;
 - скорочення термінів отримання результату.

Маркери резистентності визначаються під час ідентифікації збудників та проведення тесту на антибіотикочутливість, а саме при виявленні:

- серед видів *Enterobacteriaceae spp.* (в т.ч. *E. coli*) штамів, що продукують β-лактамази розширеного спектра, та ванкоміцин-резистентних штамів (ВРЕ);
- метицилін-резистентних штамів стафілококу (МРС);
- серед видів *Staphylococcus spp.* штамів, що продукують β-лактамазу, та штамів з індукованою резистентністю до макролідів (ІМЛС);
- ванкоміцин-резистентних штамів *Staphylococcus aureus* (ВРЗС);
- штамів *S. aureus*, стійких до метициліну та оксациліну (MRSA), ванкоміцин-резистентних штамів *S. aureus* (ВРЗС) та штамів з резистентністю, що зумовлена геном *mecA*;
- продуцентів карбапенемаз штамів *K. pneumoniae*;
- серед видів *Enterococcus spp.* і *Streptococcus spp.* штамів із високою резистентністю до аміноглікозидів (HAR);
- серед видів *Streptococcus spp.* штамів, резистентних до макролідів, та ін.

У своїй доповіді доцент О.А. Бурка надала рекомендації щодо призначення відповідних бактеріологічних методів дослідження при запальних захворюваннях органів малого тазу та сечовивідної системи.

Отже, резистентність збудників до антимікробних препаратів — це одна з найбільш гострих проблем сучасної медицини, що вимагає невідкладного реагування та розробки раціональної тактики для її вирішення. Головним кроком на шляху до цього є застосування специфічної антимікробної терапії, визначеної за допомогою відповідних автоматизованих бактеріологічних методів. Адже автоматизована мікробіологія на сьогодні є запорукою доцільної антибіотикотерапії.

Підготувала **Марія Грицуля**



А.В. Давыдов, д. мед. н., профессор, А.И. Неймарк, д. мед. н., профессор, Алтайский государственный медицинский университет, РФ

Оценка эффективности применения фитопрепарата Канефрон® Н в комплексном лечении пациенток с хроническим циститом*

В статье представлены результаты исследования эффективности применения фитопрепарата Канефрон® Н в комплексном лечении пациенток с хроническим циститом.
Ключевые слова: хронический цистит, фитопрепарат, Канефрон® Н.

Хроническое воспаление мочевого пузыря занимает важное место в структуре урологической заболеваемости, а проблема диагностики и лечения хронического цистита по-прежнему актуальна [1]. Так, до 60-70% обращений к урологу связано с острым или рецидивирующим циститом [2, 3]. В течение жизни острый цистит переносят 20-25% женщин (чаще всего цистит развивается в возрасте 25-30 лет и старше 55 лет), в каждом третьем случае в течение года возникает рецидив, а в 10% случаев заболевание переходит в хроническую, рецидивирующую форму.

Ведущую роль в возникновении хронического цистита у женщин играют анатомо-топографические особенности их мочеполовой системы, присоединение гинекологических заболеваний, а также гормональный статус [4, 5].

Комплексное и патогенетическое лечение хронического цистита включает в себя антибактериальные, противовоспалительные препараты; кроме того, проводится терапия, направленная на устранение органических и функциональных нарушений уродинамики [6]. Наряду с успехами, достигнутыми в области лекарственной терапии хронического цистита, эффективность демонстрируют и немедикаментозные методы лечения [7].

Цель исследования — изучить эффективность применения фитопрепарата Канефрон® Н в комплексном лечении пациенток с хроническим циститом.

Материал и методы

В основу работы положены результаты анализа данных обследования и лечения 43 женщин в возрасте от 24 до 67 лет (средний возраст — 45,4±1,3 года), страдающих хроническим рецидивирующим циститом (длительность заболевания — от 7 мес до 14 лет).

Критерий включения в исследование — диагноз «хронический цистит». В исследование не включали женщин с хроническими воспалительными заболеваниями репродуктивной системы, хроническим пиелонефритом, доброкачественными и злокачественными образованиями мочевого пузыря, врожденными аномалиями развития мочевого пузыря, мочеполовым туберкулезом.

Всем пациенткам выполняли следующие методы обследования: клинико-лабораторное исследование, микроскопическое исследование мочи и мочевого осадка, бактериологическое исследование мочи, цистоскопию. Уродинамическое исследование (урофлоуметрию) проводили на аппарате Delphis IP, лазерную доплеровскую флоуметрию мочевого пузыря — на аппарате ЛАКК-02, с помощью программного обеспечения LDF 1.18.

Все пациентки, включенные в исследование, методом типологического отбора были рандомизированы на две группы, сопоставимые по возрасту, клиническим проявлениям и тяжести заболевания. Группа сравнения (n=21, средний возраст — 44,7±10,3 года) получала фуразидина калиевую соль с карбонатом магния (фурамаг) по 100 мг три раза в день в течение 10 дней. Основная группа (n=22, средний возраст — 46,2±12,4 года) получала фуразидина калиевую соль с карбонатом магния (фурамаг) по описанной выше схеме, а также дополнительно препарат Канефрон® Н по два драже три раза в сутки в течение 30 дней. Группу контроля составили 17 пациенток с хроническим циститом и отсутствием сопутствующих соматических заболеваний.

Канефрон® Н — растительный лекарственный препарат на основе травы золототысячника, корня любистка лекарственного и листьев розмарина, предназначенный для лечения заболеваний почек и мочевыводящих путей. Все растения, входящие в состав Канефрона Н, содержат вещества (фенолкарбоновые кислоты, эфирные масла и пр.) с широким спектром противомикробного действия. При приеме вместе с антибиотиками Канефрон® Н усиливает их действие, что повышает эффективность терапии инфекций мочевых путей. Кроме того, препарат оказывает мочегонное, противовоспалительное и противомикробное действие, препятствует адгезии кишечной палочки к уротелию [8, 9].

Контрольное обследование проводилось через 30 дней после окончания курса комплексной терапии.

Статистический анализ данных был выполнен с использованием программ Statistica 6.0, Microsoft Excel 2007. Соответствие нормальному распределению оценивали с помощью критерия Шапиро — Уилка. Фактические данные представлены в виде среднего ± ошибка среднего (M±m). Сравнения независимых выборок проводили с применением U-критерия Манна — Уитни, а выборку до и после лечения — с помощью критерия Вилкоксона. Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез в исследовании принимался равным 0,05. При сравнении качественных признаков в связанных выборках использовали Q-критерий Кохрена.

Результаты и их обсуждение

Анализ частоты встречаемости жалоб у пациенток с хроническим циститом до лечения показал, что 40 (93,0%) женщин страдали от боли в надлобковой области, 41 (95,3%) — от учащенного мочеиспускания, 39 (90,7%) — от дизурии, 37 (86,0%) пациенток — от тянущей боли внизу живота

независимо от менструального цикла и физической нагрузки. После лечения в группе сравнения боль внизу живота была купирована у 16 (76,2%) пациенток. Учащенное мочеиспускание сохранялось у четырех (19,0%) женщин, а дискомфорт над лоном при мочеиспускании — у трех (14,2%). В основной группе постоянную тянущую боль внизу живота отмечали только две (9,1%) женщины, учащенное мочеиспускание — две (9,1%), дизурию — одна (4,5%) пациентка.

До лечения у 43 (100%) пациенток в общем анализе мочи наблюдалась лейкоцитурия в среднем 14,8±2,28 в поле зрения. После лечения количество пациенток с лейкоцитурией уменьшилось в обеих группах, но более значимо — в основной группе: до 13,6% (в группе сравнения — до 33,3%).

По данным бактериологического исследования мочи до лечения у 15 (71,4%) пациенток группы сравнения и 17 (77,3%) пациенток основной группы высевался тот или иной возбудитель в титре от 10⁴ КОЕ/мл и выше. При этом в большинстве (76%) случаев определялась *Escherichia coli*, в 11,3% — *Enterococcus spp.*, в 9,2% — *Klebsiella spp.*, в 3,5% — *Proteus spp.* По результатам бактериологического исследования мочи, после проведенной терапии патогенные микроорганизмы не выявлялись у 21 (95,5%) женщины основной группы, в то время как в группе сравнения — у 15 (71,4%) женщин. Такой результат, по-видимому, был достигнут благодаря тому, что биофлавоноиды, содержащиеся в препарате Канефрон® Н, тормозят бактериальную гиалуронидазу и тем самым ограничивают распространение бактерий в тканях, а диуретический эффект препятствует адгезии микроорганизмов.

При цистоскопии у 39 (90,7%) женщин наблюдались изменения слизистой мочевого пузыря: у 21 (48,8%) — гиперемия шейки мочевого пузыря, у 12 (27,9%) — отечность слизистой мочевого пузыря, у шести (13,9%) — петехиальные кровоизлияния. При проведении контрольной цистоскопии выявлено наличие очагов гиперемии и отека у шести (28,6%) пациенток группы сравнения и двух (9,1%) — основной группы.

При исследовании уродинамики у пациенток обеих групп до лечения при достаточном объеме выделяемой мочи отмечались повышение максимальной скорости потока мочи и снижение его средней объемной скорости (табл. 1). После проведенной терапии наблюдались снижение максимальной скорости потока мочи в основной группе на 37,5%, в группе сравнения — на 20,95% и повышение средней объемной скорости потока мочи по группам на 84,4 и 52,2% соответственно (p<0,05).

При лазерной доплерографической флоуметрии мочевого пузыря у пациенток обеих групп до лечения регистрировали снижение среднего потока крови на 25,9%, индекса эффективности микроциркуляции — на 50%. На фоне лечения показатели базального кровотока максимально возросли в основной группе, что проявилось в статистически значимом повышении и нормализации показателей перфузии и индекса эффективности микроциркуляции (табл. 2).

Заключение

Полученные результаты позволяют рекомендовать включение фитопрепарата Канефрон® Н в комплексное лечение пациенток с хроническим циститом с целью нормализации показателей уродинамики и микроциркуляции слизистой мочевого пузыря, элиминации возбудителей хронического цистита и повышения эффективности лечения.

Список литературы находится в редакции. 

Таблица 1. Динамика показателей урофлоуметрии в сравниваемых группах					
Показатель	Контрольная группа	Группа сравнения		Основная группа	
		до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
Максимальная скорость потока мочи, мл/с	3,66±0,52	6,11±0,76	4,83±0,52	5,96±0,23	3,72±0,22*
Средняя объемная скорость потока мочи, мл/с	14,68±1,09	7,45±1,31	11,34±1,02	8,12±1,24	14,97±1,43*

Примечание: * — разница достоверна по сравнению с данными после лечения группы сравнения, p<0,05.

Таблица 2. Динамика показателей микроциркуляции в сравниваемых группах					
Показатель	Контрольная группа	Группа сравнения		Основная группа	
		до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
Показатель микроциркуляции, пф. ед.	28,50±0,80	21,50±0,81	25,63±0,92	20,65±0,34	27,24±0,76*
Среднее квадратическое отклонение, пф. ед.	7,31±0,28	5,62±0,11	6,21±0,54	5,87±0,23	6,98±0,12*
Индекс эффективности микроциркуляции, у. е.	1,36±0,10	0,65±0,03	0,94±0,87	0,71±0,02	1,32±0,45*

Примечание: * — разница достоверна по сравнению с данными после лечения группы сравнения, p<0,05.

**Bionorica®**



Нове дослідження III фази: Канефрон® Н як монотерапія в лікуванні гострих неускладнених циститів

Результати клінічного дослідження*:
Канефрон® Н (BNO 1045) по ефективності порівняний з лікуванням антибіотиками

Для розміщення в спеціалізованих виданнях, призначених для медичних установ та лікарів, а також для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозиумах 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 краплів містить 29 г водно-спиртового екстракту (1:16) з лікарських рослин: трави золототисячника 0,6 г, кореня любистку 0,6 г, листя розмарину 0,6 г. **Показання.** Для комплексного лікування запальних захворювань сечовивідних шляхів. Профілактика утворення сечових каменів, у тому числі і після їх видалення. **Протипоказання.** Підвищена індивідуальна чутливість до компонентів препарату. Печінка 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 серцевим або нирковим недостатністю. Умови відпуску: без рецепту.

***Wagelthner et al:** Неантибактеріальна рослинна терапія (BNO 1045) в порівнянні з антибактеріальною терапією (фосфоміцину триметамол) при лікуванні гострих неускладнених інфекцій нижніх сечовивідних шляхів у жінок: подвійне сліпе, в паралельних групах, рандомізоване багатопрофільне дослідження невеликої ефективності фази III Unit Int. 2018; 101 (3): 327-336. doi: 10.1159 / 00049368. Ерль 2018 вер.

Канефрон® Н таблетки, вкриті оболонкою: Р.П. № UA/4708/02/01 від 22.12.2016; **Канефрон® Н краплі оральні:** Р.П. № UA/4708/01/01 від 22.12.2016.

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

* Эффективная фармакотерапия. — 2019. — Т. 15, № 10. — С. 20-23.

Аванафіл для лікування чоловіків з еректильною дисфункцією

Систематичний огляд та метааналіз рандомізованих контрольованих досліджень

У попередніх дослідженнях було наведено дані щодо клінічної ефективності препарату аванафіл при лікуванні еректильної дисфункції, проте їх результати були досить суперечливими. Даний метааналіз було проведено з метою більш детального дослідження безпечності та ефективності аванафілу при лікуванні еректильної дисфункції. Необхідні для метааналізу дослідження були відібрані з таких баз, як Embase, PubMed та Кокранівська бібліотека. Клінічні результати оцінювали за такими показниками, як частота успішних вагінальних проникнень (УВП), частота успішних статевих актів (УСА), Міжнародний індекс еректильної функції – домен еректильної функції (International Index of Erectile Function – Erectile Function domain, IIEF-EF), і порівнювали за допомогою програми RevMan v.5.3. До метааналізу було включено вісім рандомізованих контрольованих досліджень, в яких були задіяні 2398 пацієнтів. Аналіз продемонстрував, що порівняно з плацебо показники успішної вагінальної пенетрації, успішного статевого акту, оцінка за шкалою IIEF-EF були вищими у групі осіб, які приймали аванафіл. Наведені дані свідчать про те, що аванафіл може бути препаратом вибору для лікування еректильної дисфункції завдяки високій ефективності та доведеному профілю безпеки.

Ключові слова: еректильна дисфункція, аванафіл, метааналіз, рандомізоване контрольоване дослідження.

Еректильна дисфункція (ЕД) визначається як неспроможність чоловіка досягти або підтримувати достатню ерекцію для забезпечення задовільної сексуальної активності. ЕД негативно впливає на психологічне благополуччя пацієнтів, погіршує якість їхнього життя та сімейні стосунки. Поширеність ЕД зростає з віком, тому є необхідність знайти ефективний та безпечний спосіб її лікування.

Ефективними препаратами для лікування ЕД вважаються пероральні інгібітори фосфодіестерази 5-го типу (ФДЕ-5), три з яких (силденафіл, варденафіл і тадалафіл) рекомендовані Європейським агентством із лікарських засобів (European Medicines Agency, EMA) та Управлінням із контролю за харчовими продуктами та лікарськими засобами США (Food and Drug Administration, FDA). Проте протягом останніх десяти років чимало пацієнтів були незадоволені цими лікарськими засобами через періодичну раптову неефективність та побічні явища. Аванафіл – препарат нового покоління групи інгібіторів ФДЕ-5, який поступово набуває популярності серед пацієнтів завдяки його високій селективності й низькому рівню побічних реакцій.

Дане дослідження було проведено з метою надання оновлених клінічних даних щодо безпеки та ефективності аванафілу в лікуванні ЕД. До метааналізу було включено найбільш релевантні рандомізовані контрольовані дослідження (РКД) та аналіз додаткових параметрів, таких як Міжнародний індекс еректильної функції – домен «еректильна функція» IIEF-EF).

Методи

Пошукова стратегія

Дослідження було проведено згідно зі стандартами «Бажані параметри звітності для систематичних оглядів і метааналізів» (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-analysis, PRISMA). Станом на квітень 2019 р. був здійснений комп'ютеризований пошук у базах Embase, PubMed та Кокранівської бібліотеки для виявлення всіх РКД, що стосувались лікування ЕД за допомогою аванафілу.

Мова

Пошук був обмежений англійською мовою, при цьому використовувались такі пошукові терміни: «аванафіл», «еректильна дисфункція», «рандомізоване контрольоване дослідження». Крім того, автор вручну здійснював пошук та застосовував наукову літературу Google, щоб уникнути упущення досліджень.

Критерії включення/виключення

РКД були включені до аналізу за такими критеріями:

- якщо вони стосувались оцінки ефективності аванафілу у лікуванні ЕД;
- учасники досліджень були віком від 18 років із клінічно діагностованою ЕД;
- контрольну групу становили пацієнти, яким призначали плацебо або терапію іншою дозою аванафілу;
- якщо у дослідженні було отримано хоча б один показник результатів, який можна проаналізувати.

Дослідження були виключені, якщо:

- їхні дані ґрунтувались на результатах експериментів на тваринах;
- не вдалось отримати результатів дослідження;
- вони не відповідали критеріям РКД.

Оцінка якості ґрунтувалася на методологічних критеріях, рекомендованих Кокранівським посібником для систематичних оглядів втручань 5.1.0 (Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions version 5.1.0).

Статистичний аналіз Для аналізу даних були застосовані програми RevMan 5.3 та Stata 14.0. Різниця середніх значень (РС) та відношення шансів (ВШ) використовувались як показники ефективності для безперервних та дихотомічних даних відповідно, значення р та 95% довірчий інтервал (ДІ) були встановлені

для обох типів даних. Гетерогенність між дослідженнями була оцінена критеріями Кохрена Q та I². Якщо між дослідженнями була статистична однорідність (p>0,1; I²<50%), для метааналізу була обрана модель із фіксованими ефектами. В іншому разі використовували модель із випадковими ефектами. Для всіх статистичних результатів показник p<0,05 вважався статистично значущим.

Результати

Характеристика дослідження

Попереднім оглядом було отримано 426 досліджень, з яких для подальшої експертизи були відібрані 36, а 390 – були вилучені через повторюваність або неспорідненість. Після вичитки повного тексту всього вісім РКД [3, 10, 13, 15, 20, 27] за участю 2398 пацієнтів були включені до метааналізу. Крім того, розмір вибірки оцінювали за методологією, запровадженою у дослідженні [3], а деякі дані були отримані з Кокранівського центрального реєстру контрольованих випробувань (Cochrane Central Register of Controlled Trials, CENTRAL) [12, 13, 19].

Успішна вагінальна пенетрація

У шести із включених досліджень повідомлялись дані щодо успішної вагінальної пенетрації (УВП). Загалом у дослідженнях брали участь 1865 пацієнтів [9, 10, 19, 20, 27]. Об'єднані результати показали значне підвищення частоти УВП у пацієнтів групи аванафілу порівняно з групою плацебо (ВШ=3,20; 95% ДІ 2,60-3,95; p<0,001).

Успішний статевий акт

Дані щодо частоти успішних статевих актів (УСА) були отримані із семи досліджень [3, 9, 10, 13, 19, 20, 27]; комплексний аналіз показав, що частка УСА в групі аванафілу була значно більшою, ніж у групі плацебо (ВШ=2,53; 95% ДІ 2,19-2,92; p<0,001).

Оцінка за шкалою IIEF-EF

У п'яти РКД вивчали зміну балів за шкалою IIEF-EF [9, 10, 13, 19, 20]. Результати показали, що зміна бала за IIEF-EF у пацієнтів, які приймали аванафіл, була більш значущою, ніж у пацієнтів групи плацебо (РС=4,57; 95% ДІ 3,68-5,46; p<0,001).

Побічна дія препарату

У підсумковому статистичному аналізі семи досліджень повідомлялись дані щодо побічної дії препарату [9, 10, 13, 15, 19, 20, 27]. Частота виникнення побічної дії підвищилася у групі аванафілу порівняно з групою плацебо (ВШ=1,78; 95% ДІ 1,38-2,31; p<0,0001).

Аванафіл 100 мг порівняно з аванафілом 200 мг

У цьому аналізі оцінювалось, чи існували відмінності в ефективності та безпеці лікування ЕД при призначенні 100 мг та 200 мг аванафілу. Об'єднаний комплексний аналіз показав, що прийом 200 мг аванафілу був більш ефективним, ніж 100 мг, при оцінці показників УСА (ВШ=0,86; 95% ДІ 0,75-0,99; p=0,03) і зміни балів за IIEF-EF (РС= -1,34; 95% ДІ від -1,67 до -1,01; p<0,001), але різниці у зміні показників УВП (ВШ=0,89; 95% ДІ 0,74-1,08; p=0,27) і побічної дії (ВШ=0,97; 95% ДІ 0,83-1,14; p=0,74) не було між двома дозами.

Аналіз чутливості

Аналіз чутливості був проведений для визначення впливу даних кожного дослідження на кінцеві результати. Незалежно від того, яке дослідження було видалено, суттєвих відмінностей у загальних показниках ВШ та СР не спостерігалось.

Обговорення

Хоч ЕД прямо не загрожує життю пацієнта, вона все ж суттєво впливає на психічне здоров'я чоловіка й тісно пов'язана з якістю його життя, статевими стосунками та стабільністю

сім'ї [17]. На жаль, застосування терапії ЕД дозволяє лише підвищити ступінь ерекції та зменшити больові відчуття у пацієнтів, але повністю вилікувати ЕД неможливо.

Аванафіл (Аваналав) – це препарат нового покоління інгібіторів ФДЕ-5. Порівняно з іншими лікарськими засобами цієї групи він має кращі фармакодинамічні та фармакокінетичні властивості й забезпечує високу селективність ФДЕ-5, тому викликає менше побічних реакцій [5].

ФДЕ-5 є основним реактивним ферментом для катаболізму циклічного гуанозинмонофосфату (цГМФ) у клітинах. Крім того, цей фермент опосередковує передачу сигналу про зникнення ерекції. Інгібітори ФДЕ-5 (особливо аванафіл) є аналогами структури цГМФ. Вони конкурентно зв'язуються з каталітичною групою ФДЕ-5 та інгібують гідроліз цГМФ, що сприяє підвищенню його рівня і тим самим збільшує приплив крові до статевого члена, а також посилює передачу нервових імпульсів [1]. Можна зробити припущення, що пероральний аванафіл є ефективним методом лікування ЕД.

Результати метааналізу свідчать про більш високі загальні показники випадків побічної дії в групі аванафілу порівняно з групою плацебо, проте не було виявлено різниці при призначенні 200 і 100 мг цього препарату, що свідчить про безпеку призначення його в дозі 200 мг. За результатами попередніх клінічних досліджень загальна кількість випадків побічної дії аванафілу була прийнятною. У 12-тижневому клінічному дослідженні ІІІ фази [10] загальні показники побічної дії для груп пацієнтів, які приймали 100 мг аванафілу, 200 мг аванафілу та плацебо, становили відповідно 42,9%, 38,9% та 26,1%. Найчастіше повідомлялося про такі побічні явища: головний біль, почервоніння обличчя, закладеність носа, назофарингіт та біль у спині [2, 10, 12]. Слід зазначити, що ступінь вираженості побічних явищ був порівняно легкий, пацієнти могли їх переносити. Крім того, у всіх дослідженнях про серйозні ускладнення повідомлень було обмаль. Swearingen et al. відзначили, що сублінгвальний прийом нітрогліцерину в меншій мірі впливав на артеріальний тиск та серцевий ритм після прийому аванафілу порівняно із силденафілом (p<0,05); побічні реакції у вигляді клінічно значущого зниження рівня систолического артеріального тиску (на ≥30 мм рт. ст.), спричинені аванафілом, спостерігалися рідше, ніж у разі прийому силденафілу (15% проти 29%; p<0,05) [23]. Згідно з вищезазначеними даними, можна вважати, що для пацієнтів, у яких спостерігалася побічна дія силденафілу та варденафілу, аванафіл є раціональною альтернативою.

W.J. Hellstrom, M.T. Freier et al. (2013) у своєму дослідженні оцінили безпеку та ефективність аванафілу порівняно з силденафілом та плацебо. У дослідженні брали участь 83 чоловіки віком 35-70 років з ЕД від легкого до середнього ступеня тяжкості тривалістю ≥6 міс. Еректильну функцію оцінювали шляхом вимірювання твердості статевого члена за допомогою апарата RigiScan протягом дискретних 20-хвилинних періодів, починаючи з 20 хв до прийому препарату та закінчуючи 120 хв після. Результати дослідження показали, що пікова реакція під час прийому аванафілу наставала в ранньому інтервалі (через 20-40 хв після введення дози), тоді як пікова реакція під час прийому силденафілу наставала в середньому (60-80 хв) або в пізньому (100-120 хв) інтервалах. Автори відзначають, що сприятливий профіль безпеки, значне поліпшення сексуальної функції в поєднанні зі швидким початком дії та високою тривалістю ефекту дозволяють вважати аванафіл препаратом вибору для лікування ЕД у чоловіків.

Примітка від редакції. На сьогодні в Україні єдиним препаратом з діючою речовиною аванафіл є Аваналав виробництва АТ «Київський вітамінний завод».

Висновки

Отже, згідно із сучасними даними, у пацієнтів, які отримували терапію аванафілом із приводу ЕД, відзначалося значне покращення показників УВП, УСА та балів за шкалою IIEF-EF (індексу IIEF-EF). Частота випадків побічної дії препарату була незначною і знаходилась у межах допустимих значень. Крім того, аванафіл має більш швидкий початок дії та високу тривалість ефекту порівняно із силденафілом, а також є раціональною альтернативою у пацієнтів, у яких спостерігалася побічна дія інших інгібіторів ФДЕ-5. Підсумовуючи це, можна констатувати, що аванафіл (Аваналав) може бути препаратом вибору для лікування ЕД.

Реферативний огляд підготувала **Марія Грицуля** за матеріалами:

Li J., Peng L. et al. Avanafil for the Treatment of men With Erectile Dysfunction: A Systematic Review and Meta-analysis of Randomized Controlled Trials // American Journal of Men's Health, 2019: 1-11.

Для покращення еректильної функції

Перший Аванафіл в Україні!*



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



КИЇВСЬКИЙ ВІТАМІННИЙ ЗАВОД
Якість без компромісів!

Тактика ведення хворих із безсимптомною бактеріурією, циститом і пієлонефритом*

Рекомендації Європейської асоціації урології 2019

Рецидивуючі інфекції сечовивідних шляхів (РІСШ)

РІСШ — це повторні епізоди неускладнених та/або ускладнених ІСШ із частотою не менше трьох епізодів ІСШ на рік або двох епізодів ІСШ протягом останніх 6 міс. Хоча РІСШ включають як інфекцію нижніх сечовивідних шляхів (цистит), так й інфекцію верхніх сечовивідних шляхів (пієлонефрит), при повторному пієлонефриті слід розглянути складну етіологію захворювання.

Діагностика

РІСШ є досить поширеними. Фактори ризику даного захворювання представлені в табл. 2. Діагноз РІСШ має бути підтверджений культуральним дослідженням сечі. Не рекомендовано рутинно проводити обширне обстеження, що включає цистоскопію, комп'ютерну томографію тощо, через його низьку діагностичну значущість [121]. Однак його слід призначити негайно у нетипових випадках, наприклад при підозрі на наявність ниркових каменів, порушення відтоку сечі, інтерстиціальний цистит або рак уротелію.

Таблиця 2. Фактори ризику РІСШ у жінок залежно від віку [71, 102, 122]	
Молоді жінки та в період пременопаузи	Жінки в період постменопаузи та літнього віку
Статевий акт	В анамнезі ІСШ до періоду менопаузи
Застосування сперміцидів	Нетримання сечі
Новий сексуальний партнер	Атрофічний вагініт внаслідок дефіциту естрогенів
В анамнезі ІСШ у матері	Цистоцеле
В анамнезі ІСШ у дитячому віці	Збільшений залишковий об'єм сечі
Секреторний статус за антигеном групи крові	Секреторний статус за антигеном групи крові
	Катетеризація сечового міхура та погіршення його функціонального стану в жінок похилого віку

Профілактика

Існує безліч заходів профілактики РІСШ, проте ефективність лише декількох із них підтверджено вагомими клінічними дослідженнями [123, 124].

• Гормональна терапія

Призначення інтравагінальних препаратів естрогенів (не пероральних) жінкам після менопаузи продемонструвало тенденцію до запобігання РІСШ [123, 125].

• Імуноактивна профілактика

У декількох рандомізованих клінічних дослідженнях лізат бактерій ОМ-89 показав себе як лікарський засіб із хорошим профілем безпечності та вищою за плацебо ефективністю. Тому його можна рекомендувати для імунопрофілактики у пацієнток із РІСШ [123, 126–128]. Користь від призначення даного препарату для інших груп хворих необхідно встановити.

• Профілактика пробіотиками (*Lactobacillus spp.*)

Зведені дані нещодавнього метааналізу не показали переконливої користі засобів на основі лактобактерій у профілактиці РІСШ [129]. Проте, перш ніж надати будь-які остаточні рекомендації щодо їх застосування, необхідно провести додаткові дослідження, оскільки спостерігалися відмінності в ефективності між наявними препаратами.

• Профілактика препаратами журавлини

Результати кількох досліджень дозволяють припустити, що журавлина корисна для зниження частоти інфекцій нижніх сечовивідних шляхів у жінок [130, 131]. Однак проведений метааналіз, що включав 24 дослідження та 4473 учасників, свідчить, що існуючі препарати журавлини несуттєво зменшують частоту симптомних ІСШ у жінок із РІСШ [132]. Через ці суперечливі результати не можна давати рекомендації щодо щоденного прийому препаратів журавлини.

• Профілактика D-манозою

У рандомізованому плацебо-контрольованому несліпому клінічному дослідженні було показано, що застосування D-манози у добовій дозі 2 г настільки ж ефективно, як нітрофурантоїну дозою 50 мг, для запобігання РІСШ та значно більш ефективно, ніж плацебо [133]. Зазначені дані є показовими, проте недостатніми для рекомендацій. Отже, натеper D-манозу слід застосовувати лише в контексті клінічних досліджень.

• Ендоевезикальні інстиляції

Ендоевезикальні інстиляції гіалуронової кислоти та хондроїтинсульфату використовуються для відновлення глікозаміногліканового шару уротелію при лікуванні інтерстиціального циститу, гіперактивного сечового міхура, променевого циститу, а також для профілактики РІСШ [134]. За оглядом 27 клінічних досліджень було зроблено висновок, що необхідно терміново провести масштабні дослідження для оцінки користі даного виду терапії [135]. Отже, на цьому етапі неможливо надати жодних загальних рекомендацій.

Профілактика РІСШ антибактеріальними препаратами

Тривала профілактика низькими дозами антибактеріальних препаратів та посткоїтальна профілактика

Можна призначити антибактеріальні засоби пролонговано низькими дозами протягом більш тривалого періоду (від 3 до 6 міс) або як посткоїтальну профілактику, оскільки обидва режими знижують частоту виникнення РІСШ [136]. Після проведення консультації пацієнту необхідно запропонувати обидва варіанти, у разі якщо усунення поведінкових факторів ризику та інші методи профілактики виявились неефективними.

Схеми профілактики:

- нітрофурантоїн 50 або 100 мг 1 раз на добу;
- фосфоміцину трометамол 3 г кожні 10 днів;
- триметоприм 100 мг 1 раз на добу.

Схеми профілактики під час вагітності:

- цефалексин 125 або 250 мг 1 раз на добу;
- цефаклор 250 мг 1 раз на добу [120, 137].

Посткоїтальна профілактика має бути розглянута у вагітних із частими ІСШ в анамнезі до періоду вагітності для зниження ризику ІСШ [138].

Самодіагностика та самолікування

Для пацієнтів із хорошим комплаєнсом можна розглядати самодіагностику та самолікування коротким курсом антибактеріального лікарського засобу [139]. Вибір препарату такий самий, як у випадках спорадичних гострих неускладнених ІСШ.

Коротке резюме доказів та рекомендацій щодо діагностики та лікування РІСШ

Висновок	Рівень доказовості
Обширне рутинне обстеження, що включає цистоскопію, комп'ютерну томографію тощо, має низьку діагностичну значущість для верифікації РІСШ	3
Дослідження свідчать про відсутність зв'язку поведінкових факторів ризику з розвитком РІСШ	3
Застосування препаратів естрогенів інтравагінально продемонструвало тенденцію до запобігання РІСШ у жінок у постменопаузі	1b
У декількох рандомізованих клінічних дослідженнях продемонстровано, що лізат бактерій ОМ-89 є більш ефективним, ніж плацебо, в імунопрофілактиці РІСШ, а також має хороший профіль безпечності	1a
Як тривале застосування антимікробних препаратів низькими дозами, так і посткоїтальна антимікробна профілактика однаково ефективно знижують частоту виникнення РІСШ	1b
Проспективне когортне дослідження показало, що інтермітуюча самостійно розпочата терапія є ефективною, безпечною та економічно вигідною у жінок із РІСШ	2b

Рекомендації	Сила рекомендації
Діагноз РІСШ має бути підтверджений культуральним дослідженням сечі	Сильна
Немає потреби проводити обширне рутинне обстеження (наприклад, цистоскопію, УЗД органів черевної порожнини та зоочеревинного простору) у жінок <40 років із РІСШ та відсутністю факторів ризику	Слабка
Необхідно надати поради пацієнтам щодо змін особливостей поведінки, які можуть знизити ризик РІСШ	Слабка
Рекомендовано призначити інтравагінальні препарати естрогенів жінкам у постменопаузі для запобігання РІСШ	Слабка
Слід призначити імуноактивну профілактику для зниження частоти РІСШ у всіх вікових групах	Сильна
Рекомендовано застосовувати тривалу або посткоїтальну антимікробну профілактику для запобігання РІСШ, якщо інші методи профілактики виявились неефективними. Необхідно проконсультувати пацієнтів щодо можливих побічних ефектів	Сильна
В осіб із хорошим комплаєнсом слід розглянути можливість самостійного призначення короткочасної антибактеріальної терапії	Сильна

Неускладнений пієлонефрит

Неускладнений пієлонефрит — це пієлонефрит невагітних жінок без відомих урологічних аномалій або супутніх захворювань у період менопаузи.

Діагностика

Клінічна діагностика

Клінічними ознаками пієлонефриту є лихоманка (>38 °C), озноб, біль у поперековій ділянці, нудота, блювання, болісність при пальпації в костовертебральному куті, з типовими симптомами циститу або без них [140]. Вагітні жінки з гострим пієлонефритом потребують особливої уваги, оскільки це захворювання може мати несприятливі наслідки не тільки для матері у вигляді анемії, ниркової та респіраторної недостатності, а й для плода при підвищенні ризику їх передчасного народження [141].

Диференціальна діагностика

Важливо якомога швидше віддиференціювати неускладнений та ускладнений (переважно обструктивний) пієлонефрит, оскільки останній може швидко призвести до уросепсису. Диференціальну діагностику необхідно проводити за допомогою відповідних методів візуалізації (див. далі).

Лабораторна діагностика

Для рутинної діагностики рекомендований загальний аналіз сечі з визначенням кількості лейкоцитів, еритроцитів та нітритів [142]. Крім того, слід проводити культуральне дослідження сечі з визначенням чутливості до антибактеріальних засобів у всіх випадках пієлонефриту.

Інструментальна діагностика

Візуалізацію верхніх сечовивідних шляхів за допомогою УЗД слід виконувати для виключення їх непрохідності або сечокам'яної хвороби [143].

Необхідно розглянути додаткові методи дослідження, наприклад комп'ютерну томографію з контрастним підсиленням або екскреторну урографію, якщо у пацієнта зберігається лихоманка через 72 год від початку лікування, або негайно, якщо спостерігається погіршення клінічного стану [143].

Для діагностики ускладнюючих факторів у вагітних слід використовувати насамперед УЗД або магнітно-резонансну томографію для уникнення променевого впливу на плід [143].

Коротке резюме доказів і рекомендацій щодо діагностики неускладненого пієлонефриту

Висновок	Рівень доказовості
Окрім загального аналізу сечі, слід проводити культуральне дослідження сечі з визначенням чутливості до антибактеріальних засобів у всіх випадках пієлонефриту	4
Проспективне обсерваційне когортне дослідження показало, що рентгенологічні методи візуалізації можуть вибірково застосовуватися в дорослих з ІСШ, що супроводжуються фебрильною температурою тіла, без втрати клінічно важливої інформації, з використанням простого правила клінічного прогнозування	2b
Додаткові методи візуалізації, наприклад спіральну комп'ютерну томографію без контрастного підсилення, слід розглянути, якщо в пацієнта зберігається фебрильна температура тіла через 72 год від початку лікування або якщо є підозра на розвиток ускладнень, наприклад сепсису	4

Рекомендації	Сила рекомендації
Для рутинної діагностики рекомендовано проводити загальний аналіз сечі (наприклад, за допомогою тест-смужок), включаючи оцінку лейкоцитів, еритроцитів і нітритів	Сильна
Необхідно проводити культуральне дослідження сечі з визначенням чутливості до антибактеріальних препаратів у пацієнтів з пієлонефритом	Сильна
Рекомендовано проводити додаткові методи діагностики для візуалізації сечовивідних шляхів для виключення ургентної урологічної патології	Сильна

Таблиця 3. Рекомендовані схеми емпіричної пероральної антибактеріальної терапії при неускладненому пієлонефриті			
Антибактеріальний препарат	Добова доза	Тривалість терапії	Коментар
Ципрофлоксацин	500-750 мг 2 рази/добу	Протягом 7 днів	Резистентність до фторхінолонів має бути <10%
Левовфлоксацин	750 мг щодня	5 днів	
Триметоприм-сульфаметоксазол	160/800 мг 2 рази/добу	14 днів	Якщо ці лікарські засоби застосовуються емпірично, початково слід внутрішньовенно ввести дозу парентерального антибактеріального препарату тривалої дії (наприклад, цефтріаксон)
Цефподоксим	200 мг 2 рази/добу	10 днів	
Цефтибутен	400 мг щодня	10 днів	

Таблиця 4. Рекомендовані схеми емпіричної парентеральної антибактеріальної терапії при неускладненому пієлонефриті		
Антибактеріальний препарат	Добова доза	Коментар
Препарати першої лінії		
Ципрофлоксацин	400 мг 2 рази/добу	
Левовфлоксацин	750 мг щодня	
Цефотаксим	2 г 3 рази/добу	Як монотерапія при гострому неускладненому пієлонефриті не досліджувався
Цефтріаксон	1-2 г щодня	Досліджувалась нижча доза, проте рекомендується призначення більш високої дози
Препарати другої лінії		
Цефепім	1-2 г 2 рази/добу	Досліджувалась нижча доза, проте рекомендується призначення більш високої дози
Піперацилін/тазобактам	2,5-4,5 г 3 рази/добу	
Цефтолозан/тазобактам	1,5 г 3 рази/добу	Як монотерапія при гострому неускладненому пієлонефриті не досліджувався
Цефтазидим/авібактам	2,5 г 3 рази/добу	
Гентаміцин	5 мг/кг щодня	
Амікацин	15 мг/кг щодня	
Альтернативні схеми		
Іміпенем/циластатин	0,5 г 3 рази/добу	Карбапенеми слід розглядати лише у випадках мультирезистентності збудника, визначеної за результатами тесту на чутливість
Меропенем	1 г 3 рази/добу	

Лікування

Амбулаторне лікування

Фторхінолони та цефалоспорини – єдині антибактеріальні лікарські засоби, які можна рекомендувати для перорального емпіричного лікування неускладненого пієлонефриту (табл. 3). Однак концентрація цефалоспоринів у крові та сечі при пероральному прийомі значно нижча, ніж при їх внутрішньовенному введенні.

Необхідно уникати інших антимікробних лікарських засобів, таких як нітрофурантоїн, пероральний фосфоміцин та півмецилінам, оскільки вони не досягають належної концентрації в нирковій тканині [144].

У разі резистентності збудника до фторхінолонів або їх непереносимості препаратами резерву є триметоприм-сульфаметоксазол (160/800 мг) або пероральний β-лактам, якщо виявлена чутливість уропатогену до них. Якщо тест на чутливість до антибактеріальних лікарських засобів не проводився, слід початково внутрішньовенно ввести дозу парентерального антибіотика тривалої дії (наприклад, цефтріаксон).

Стационарне лікування

Пацієнтам із неускладненим пієлонефритом, які потребують стаціонарного лікування, слід розпочати терапію з внутрішньовенного введення антибактеріальних препаратів, наприклад фторхінолонів, аміноглікозидів (з/без ампіциліну), цефалоспоринів або пеніцилінів широкого спектра дії [145] (табл. 4). Карбапенеми слід розглядати лише у разі мультирезистентності збудника, визначеної за результатами

тесту на чутливість. Вибір між вищевказаними препаратами має ґрунтуватися на аналізі місцевих даних щодо резистентності та оптимізуватися на основі результатів тесту на чутливість. У пацієнтів з ознаками уросепсису виправданим є призначення емпіричної антибактеріальної терапії препаратами, активними по відношенню до мікроорганізмів, що продукують β-лактамази розширеного спектра [146].

Особам, які спочатку отримували парентеральне лікування, за наявності клінічного покращання та змоги переносити пероральний прийом препаратів можна перейти на пероральну антибактеріальну терапію [147].

Коротке резюме доказів і рекомендацій щодо лікування неускладненого пієлонефриту

Висновок	Рівень доказовості
Фторхінолони та цефалоспорини – єдині антибактеріальні лікарські засоби, які можна рекомендувати для перорального емпіричного лікування неускладненого пієлонефриту	1b
Внутрішньовенні антибактеріальні препарати для лікування неускладненого пієлонефриту можуть включати фторхінолони, аміноглікозиди (з/без ампіциліну), цефалоспорини або пеніциліни розширеного спектра дії	1b
Карбапенеми слід розглядати лише у випадках мультирезистентності збудника, визначеної за результатами тесту на чутливість	4
Вибір антибактеріального препарату має ґрунтуватися на аналізі місцевих даних щодо резистентності та оптимізуватися на основі результатів тесту на чутливість	3

Рекомендації	Сила рекомендації
Рекомендовано пероральний прийом фторхінолонів коротким курсом як препаратів першої лінії для пацієнтів із неускладненим пієлонефритом, які не потребують стаціонарного лікування	Сильна
Хворим із неускладненим пієлонефритом, які потребують стаціонарного лікування, рекомендовано розпочати терапію з внутрішньовенного введення антибактеріальних препаратів	Сильна
Осіб, які спочатку отримували парентеральне лікування, за наявності клінічного покращання та змоги переносити пероральний прийом препаратів, рекомендовано перевести на пероральну антибактеріальну терапію	Сильна
Не рекомендовано використовувати нітрофурантоїн, пероральний фосфоміцин та півмецилінам для лікування неускладненого пієлонефриту	Сильна

У вагітних із пієлонефритом також можна розглядати амбулаторне лікування відповідними парентеральними антибактеріальними препаратами за умови легкого перебігу та можливості ретельного спостереження [148, 149]. У разі більш тяжкого перебігу пієлонефриту зазвичай необхідне стаціонарне лікування. Після клінічного покращання стану можна перейти з парентеральної терапії на пероральну із загальною її тривалістю від 7 до 10 днів.

У чоловіків із ІСШ, що супроводжуються фебрильною температурою тіла, з пієлонефритом, рецидивуючою інфекцією або при підозрі на наявність ускладнюючих факторів рекомендується лікування з мінімальною тривалістю протягом 14 діб, переважно фторхінолонами, оскільки до запального процесу часто залучається передміхурова залоза [150].

Спостереження

Контроль загального аналізу сечі або культуральне дослідження сечі після завершення курсу терапії у безсимптомних пацієнтів не показані.

Підготували **Марія Ареф’єва, Марія Грицуля**

За матеріалами: G. Bonkat, R.R. Bartoletti et al., Urological Infections Guidelines EAU 2019.

Ні - гіперактивному сечовому Міхуру!



соліфенацин
від українського виробника



КИЇВСЬКИЙ ВІТАМІННИЙ ЗАВОД
Якість без компромісів!

ІНФОРМАЦІЯ ПРО ЛІКАРСЬКИЙ ЗАСІБ, ПРИЗНАЧЕНА ДЛЯ РОЗПОВСЮДЖЕННЯ СЕРЕД МЕДИЧНИХ І ФАРМАЦЕВТИЧНИХ ПРАЦІВНИКІВ НА СПЕЦІАЛІЗОВАНИХ СЕМІНАРАХ, КОНФЕРЕНЦІЯХ, СИМПОЗІУМАХ З МЕДИЧНОЇ ТЕМАТИКИ.
РЕЄСТРАЦІЙНЕ ПОСВІДЧЕННЯ: МОЗ УКРАЇНИ № UA/17567/01/01 ТА № UA/17567/01/02 ВІД 12.08.2019

Пути оптимизации консервативной терапии дизурических расстройств

В статье представлены основные подходы к ведению пациентов с гиперактивным мочевым пузырем. Первой линией терапии у этой категории больных является применение М-холинолитиков, в частности солифенацина сукцината (Нигисем) ввиду его селективности, эффективности и безопасности, доказанных в ряде клинических исследований.

Ключевые слова: гиперактивный мочевой пузырь, недержание мочи, солифенацина сукцинат, Нигисем.

Гиперактивный мочевой пузырь (ГМП) — это хроническая рецидивирующая патология без воспалительных патоморфологических и гормональных изменений. Распространение ГМП в популяции достигает 16,6-17% и у лиц старше 75 лет составляет 45%. При этом значимость ГМП объясняется не только высокой распространенностью, но и существенным ухудшением качества жизни таких больных вследствие воздействия практически на все сферы жизни человека: социальную, семейную, профессиональную и сексуальную [1].

В течение последних 50 лет доминирование взглядов о преобладании денервационных механизмов в генезе данной патологии изменилось в поддержку ведущей роли нарушений нейрогуморальной регуляции автономной системы мочевого пузыря, что на данный момент является основным патогенетическим подходом к менеджменту пациентов с ГМП [2].

Симптомокомплекс гиперактивного мочевого пузыря

По сути, ГМП — это симптоматический диагноз, характеризующийся наличием симптомов накопления мочи, основанный только на совокупности жалоб пациента. Инструментальное подтверждение диагноза предполагает установление уродинамически доказательной гиперактивности детрузора при отсутствии доказанного инфекционного поражения мочевого пузыря и органов малого таза. В определении понятия «гиперактивный мочевой пузырь» с учетом индивидуальных компонентов, входящих в этот симптомокомплекс, Международное общество по вопросам удержания мочи (International Continence Society, ICS) выделило важную роль императивных позывов, так как они имеют существенное значение в запуске других симптомов патологии (ургентное недержание, учащенное мочеиспускание и ноктурия) [3]. Императивные позывы вызывают симптомы ГМП путем уменьшения времени, на которое отводится мочеиспускание, таким образом повышая частоту микции и уменьшая объем мочи за одну микцию.

Недержание мочи (НМ) значительно добавляет морбидности пациентам с ГМП по сравнению с теми, кто хорошо удерживает мочу. Но и у мужчин, и у женщин с выраженными симптомами ГМП отмечается низкий уровень качества жизни и трудоспособности, тревожность и депрессия. Установлено, что частота вышеуказанных симптомов повышается с возрастом, поэтому при установлении диагноза ГМП необходимо как можно раньше начинать лечение ургентного и учащенного мочеиспускания для улучшения дальнейшего качества жизни пациента [2, 3].

ГМП развивается вследствие гиперактивности детрузора идиопатического или нейрогенного характера. Нейрогенная гиперактивность детрузора связана с заболеваниями ЦНС. При идиопатической гиперактивности детрузора инструментальным и лабораторным путем установить причину патологии невозможно.

Нарушение мочеиспускания по ирритативному типу может встречаться при следующих заболеваниях: травмах и опухолях ЦНС, воспалительно-дегенеративных заболеваниях ЦНС, рассеянном склерозе, нарушениях мозгового кровообращения и сахарном диабете. Однако большая часть случаев ГМП являются идиопатическими.

Подходы к патогенетической терапии гиперактивного мочевого пузыря

Медиатором сокращения мочевого пузыря является ацетилхолин — периферический нейротрансмиттер, который действует на мускариновые рецепторы мышц. Из 5 подтипов мускариновых рецепторов (M1-M5) M2 и M3 находятся в мочевом пузыре. Именно рецепторы типа M3 являются самыми важными в процессе сократимости мочевого пузыря.

Выделяют три направления лечения ГМП:

1. Фармакотерапия: М-холиноблокаторы, миотропные спазмолитические релаксанты, блокаторы медленных кальциевых каналов, трициклические антидепрессанты. Основной группой являются М-холинолитики (толтеродин, оксibuтинин, солифенацин).

2. Поведенческая терапия и метод биологической обратной связи.

3. Физиотерапевтические процедуры.

Согласно рекомендациям ICS, при лечении ГМП приоритетной является фармакотерапия, в частности антихолинергические препараты, так как ацетилхолин — основной нейромодулятор, который обеспечивает сократительную способность детрузора.

Ацетилхолин оказывает стимулирующее действие на постганглионарные холинергические рецепторы, расположенные в мышечном слое мочевого пузыря. Препараты, которые подавляют высвобождение ацетилхолина, тормозят его активацию и блокируют холинергические рецепторы детрузора, способствуют расслаблению и снижению его тонуса, а также снижают вероятность возникновения его непроизвольных сокращений (Горовой В.И., 2016).

Более старые антимускариновые препараты, такие как оксibuтинин, не являются селективными и связаны с высоким риском развития побочных реакций (нарушение зрения, запор, сухость во рту и гастроэзофагеальный рефлюкс).

Идеальный антимускариновый препарат должен эффективно облегчать симптомы ГСМ с минимальными побочными эффектами; быть в доступной лекарственной форме с замедленным высвобождением и с такой концентрацией активного вещества, которая позволила бы легко титровать дневную дозу для большинства пациентов с ГСМ.

Солифенацин (коммерческое название **Нигисем**) — наиболее селективный представитель этой группы, который является препаратом 1-й линии в лечении ГСМ с доказанной эффективностью — уровень IA (Горовой В.И., 2016).

Нигисем — специфический ингибитор мускариновых рецепторов именно подтипа M3. Действующее вещество — солифенацина сукцинат продемонстрировал свою эффективность в лечении ГМП в четырех двойных слепых плацебо-контролируемых 12-недельных исследованиях 3-й фазы с участием более чем 3000 пациентов. Это самый глобальный анализ антимускариновых препаратов, который когда-либо публиковался [4].

Нигисем доступен в дозировке 5 мг в форме таблеток для приема 1 раз в день. Исследования 3-й фазы продемонстрировали значительный эффект в уменьшении выраженности симптомов ГМП, в частности учащенного мочеиспускания, императивов, ноктурии и ургентного НМ, при приеме препарата в дозе 5 мг.

Важно помнить, что в оригинальном 12-недельном исследовании 3-й фазы, в котором описывали начальную эффективность и переносимость солифенацина, участники были рандомизированы на 2 группы без возможности выбора дозы. С учетом данного факта это должно было бы привести к тому, что 50% из них принимали слишком высокую или слишком низкую дозу, что могло повлиять на показатели как эффективности, так и переносимости. В связи с этим в 40-недельном исследовании всем участникам рекомендовали принимать по 5 мг солифенацина в течение первых 4 нед в виде открытого исследования, а затем предлагали повышение дозы. На данном этапе только 50% пациентов повышали дозу со значительным улучшением эффективности без особого влияния на переносимость (Yamanouchi Pharma America, 2004). Поэтому наиболее оптимальный терапевтический эффект **Нигисема** отмечен при приеме препарата в дозе 5 мг.

Особенности терапии недержания мочи у женщин

НМ является одной из острых проблем в женской урологии. Этому вопросу уделяют внимание не только урологи, но и гинекологи, невропатологи, психиатры, эндокринологи, физиотерапевты. Выделяют пять форм НМ: стрессовое, императивное, смешанное, обусловленное патологией нервной системы и пороками развития уrogenитального синуса.

Роль эстрогенной недостаточности в развитии дизурических расстройств связывают со структурными изменениями в мочевом пузыре, а именно с ишемией, атрофическими изменениями в уротелии. НМ многими женщинами воспринимается как неизбежное явление в период менопаузы (постменопаузы) [4].

Стрессовое НМ (СНМ) составляет от 45 до 60% в общей структуре недержания. Факторами риска возникновения этой патологии считают пожилой возраст; климактерический период; роды; оперативные вмешательства на органах малого таза; ожирение; чрезмерные физические нагрузки, в т.ч. интенсивные занятия спортом; пролапс внутренних половых органов; хронические бронхиты; хронические запоры (колебания интраабдоминального давления). Развитие СНМ отмечается дегенеративными изменениями в нервно-мышечном аппарате тазового дна, которые возникают под влиянием указанных факторов.

Существуют консервативные (применяются только при I степени тяжести СНМ) и хирургические методы лечения заболевания, но и те и другие являются эффективными в 27-80% случаев. Положительный эффект от лечения через 7-15 лет наблюдения сохраняется в 7-20% случаев (Гуров Б. и соавт., 1990; Кузьмин И.В., 1999).

С учетом вышеизложенного актуальным является вопрос раннего восстановления функционального состояния нервно-мышечных структур тазового дна, т.е. консервативного лечения данной патологии у женщин.

Несмотря на значительное количество женщин, страдающих СНМ, только 10-20% из них получают медикаментозную терапию из-за отсутствия эффективных препаратов. Назначение медикаментозной терапии базируется на механизмах регуляции мочеиспускания и удержания мочи. В случаях императивного и смешанного НМ медикаментозная терапия весьма эффективна (Горовой В.И., 2016).

По данным клинических исследований, на фоне применения солифенацина в дозе 5 мг число эпизодов ургентного НМ уменьшается на 58%, частота мочеиспусканий — на 19%, а объем выделяемой мочи увеличивается на 21%.

После приема солифенацина в дозе 5 мг/сут на протяжении 60 нед 62,7% пациентов стали удерживать мочу; в 41,8% случаев снизилась частота мочеиспусканий; 23,1% больных перестала беспокоить ноктурия; только 4,8% лиц отказались принимать участие в исследовании из-за развития побочных реакций [6].

Особенности применения препарата Нигисем при пролапсе гениталий

Существуют научные данные о результатах клинических исследований, посвященных изучению вопроса взаимосвязи показателей частоты пролапса гениталий и развития СНМ. Ряд исследователей считают, что возникновение СНС ассоциируется с пролапсом внутренних половых органов I степени (Переверзев А.С., 2001).

Смещение уретровезикального сегмента является одной из причин развития пролапса тазовых органов, которая может быть обнаружена при ультразвуковом исследовании. Таким пациентам рекомендуется консервативная терапия с применением пессария и солифенацина сукцината в дозе 5 мг в течение 6 мес. Эффективность лечения во время клинических исследований составила 87,6% [7].

При изучении эффективности препарата **Нигисем** у 84 пациенток в менопаузе с пролапсом гениталий III-IV степени по классификации POP-Q (Pelvic Organ Prolapse Quantification — система количественной оценки пролапса тазовых органов) было проведено оперативное хирургическое лечение с последующей медикаментозной коррекцией ГМП с применением солифенацина сукцината в дозе 5 мг. Терапия оказалась эффективной в 81% случаев.

Выводы

Фармакотерапия является основным методом лечения ГМП. **Нигисем** прочно вошел в клиническую практику лечения расстройств мочеиспускания и зарекомендовал себя как надежный и эффективный препарат. В случае пролапса гениталий применение урогинекологического пессария может быть консервативным методом лечения при абсолютных противопоказаниях к оперативному лечению, так как проведенное исследование показало высокую эффективность совместного назначения медикаментозной коррекции проявлений синдрома ГМП с применением солифенацина сукцината в дозе 5 мг у женщин с пролапсом гениталий III-IV степени по классификации POP-Q.

Учитывая актуальность молекулы солифенацина, **Нигисем** может быть наилучшей научно обоснованной альтернативой имеющимся препаратам из группы селективных М-холинолитиков.

Литература

- Andersson K.E. Treatment of the overactive bladder: possible central nervous system drug targets. Urology. 2002. Vol. 59. — P. 18-24.
- Sanjay S. (2011) Dysfunctional voiding: A review of the terminology, presentation, evaluation and management in children and adults. Indian J. Urol.; 27: 4: 437-447.
- Chapple C.R., Artibani W., Cardozo L.D. et al. The role of urinary urgency and its measurement in the overactive bladder symptom syndrome: current concepts and future prospects. BJU Int. 2005; 95: 335-40.
- Chapple C.R., Cardozo L., Steers W.D., Govier F.E. Уменьшение выраженности всех симптомов гиперреактивного мочевого пузыря при использовании солифенацина: пер. М.Г. Романюк. — Отдел сексопатологии и андрологии ГУ «Институт урологии НАМН Украины», Киев, 2014.
- Hashim H., Abrams P. Is the bladder an unreliable witness for predicting detrusor overactivity? J Urol, 2006. 175: 191-194.
- Спиродоненко В.В. Солифенацин у практиці лікування гіперрефлекторної активності сечового міхура // Здоров'я чоловіка. 2019. № 3 (70).
- Имельбаева А.Г., Яшук А.Г., Мусин И.И. Гиперреактивный мочевой пузырь у женщин с пролапсом гениталий в менопаузе // Медицинский совет. 2017. № 2.

Подготовила **Екатерина Пашинская**



Мовember-2019: новини вітчизняної та світової онкоурології

Мовember, або «Вусатий листопад», – це щорічна подія. Протягом листопада чоловіки не голять вуса та бороди з метою привернути увагу суспільства до питань чоловічого здоров'я, а саме – до раку простати та інших онкологічних захворювань. Акція розпочалася в Австралії в 2004 році, а потім поширилася у багатьох країнах, у тому числі й в Україні. Зокрема, у рамках цієї події 28-29 листопада в Києві відбулася науково-практична конференція з онкоурології Мовember-2019. Захід надзвичайно корисний для онкологів, урологів, хірургів, нефрологів, сімейних лікарів, а також фахівців інших спеціальностей. Інформація про нові скринінгові програми, діагностику та лікування онкоурологічної патології, додаткові методи діагностики є дуже важливою для лікарів, адже вчасне виявлення онкологічного захворювання підвищує шанс пацієнта на одужання.



Із вступним словом виступив голова громадської організації «Спілка онкоурологів України», завідувач науково-дослідного відділення пластичної та реконструктивної онкоурології Національного інституту раку (НІР), доктор медичних наук, професор Едуард Олександрович Стаховський. Він привітав усіх учасників заходу та поділився планами організації на наступний рік, а також наголосив на необхідності впровадження міжнародних практичних рекомендацій із діагностики та лікування онкологічних захворювань в Україні.



Професор Едуард Олександрович Стаховський прочитав доповідь на тему «Скринінг та рання діагностика раку передміхурової залози».

– Частота захворюваності на рак передміхурової залози (РПЗ) у світі у структурі онкологічних захворювань – 13,5%, а смертності від нього – 6,7% (Ferlay J. et al., 2018). У США у 2019 році зареєстровано більше 174 тис. нових випадків РПЗ, що становить 20% від усіх злоякісних новоутворень; смертність склала 10%.

До основних концепцій зниження ризику смерті від РПЗ належать первинна (вплив на фактори ризику), вторинна (скринінг безсимптомного раку) та третинна (радикальне лікування) профілактика. Факторами ризику є вік, расова належність, обтяжений сімейний анамнез. Зокрема, при наявності РПЗ у родича першої лінії спорідненості ймовірність виникнення цього захворювання вища у 2 рази. До найпоширеніших методів скринінгу належать: пальцеве дослідження передміхурової залози, визначення рівня простатспецифічного антигену (ПСА), біопсія передміхурової залози. Дослідження ПСА покращило ранню діагностику РПЗ на 32,0-37,5%, рівень цього маркера є також прогностичною ознакою тривалості життя пацієнта (Catalona W.J. et al., 1991). Так, якщо рівень ПСА у віці від 45 до 49 років становить >1,6 нг/мл, то в 44% випадків смерть від РПЗ настане до 75 років (Vertosick E. et al., 2014). Варто зазначити, що використання скринінгового дослідження ПСА у віці 50-54 роки зменшило показники смертності від РПЗ на 71% порівняно з показниками 17 років тому за відсутності скринінгу

(Carlson J. et al., 2017). Водночас його недоліками є гіпердіагностика РПЗ: за деякими рекомендаціями порогове значення ПСА для проведення біопсії становить 2,5-4,0 нг/мл, при цьому хибнопозитивний результат склав 80% (Schroder F.H. et al., 2009). Після біопсії передміхурової залози у перші 35 днів 43,6% чоловіків повідомили про біль, у 17,5% була лихоманка, у 65,8% – гематурія, у 36,8% – кал з домішками крові, у 92,6% – гемоеякуляція (Rosario D.J. et al., 2012). Відзначено, що чоловіки із псевдопідвищенням ПСА частіше мають погіршення статевої функції (Lin K. et al., 2008). У США 90% чоловіків із РПЗ призначають оперативне лікування із застосуванням опромінення або андрогенної терапії. Після цього методу лікування виникають ускладнення – нетримання сечі, еректильна дисфункція, гінекомастія, припливи (Chou R. et al., 2011).

Згідно з рекомендаціями Європейської асоціації урологів 2019 року, скринінг з визначенням ПСА слід призначати добре поінформованим пацієнтам, попередньо оцінивши потенційний ризик та переваги. Раннє визначення цього маркера рекомендоване чоловікам старше 50 років, афроамериканцям та пацієнтам, що мають у сімейному анамнезі РПЗ. Двом останнім категоріям це обстеження слід виконувати починаючи з 45 років. Не потрібно проводити скринінг тим, у кого очікуваний термін життя становить менше 15 років.

Таким чином, скринінг РПЗ за допомогою ПСА дозволяє виявити захворювання на ранній стадії та знизити смертність від злоякісних новоутворень передміхурової залози. При відсутності скринінгу РПЗ неможливо сформувати групу чоловіків, яким необхідно проводити більш ретельну діагностику для верифікації патології на ранніх стадіях.



З доповіддю на тему «Епідеміологія злоякісних новоутворень передміхурової залози та сечових органів в Україні» виступила завідувач інформаційно-аналітичного відділення медичної статистики НІР, кандидат медичних наук **Зоя Павлівна Федоренко**.

– В Україні на онкологічному обліку перебуває 936 тис. пацієнтів, з них 25% – з онкоурологічною патологією (84 тис. чоловіків та 25 тис. жінок). При цьому з 2000 по 2017 рік приріст захворюваності на РПЗ склав 127,4%, на рак нирки – 33,0%, рак сечового міхура (PCM) – 19,3%. Приріст показників смертності становить 74,3; 4,2 та -7,3% (негативний) для цих нозологій відповідно. За рівнем захворюваності та смертності РПЗ посідає 3-є місце серед усіх злоякісних новоутворень. Поширення онкоурологічної патології серед населення починає зростати з 55 років та досягає піку в 70-75 років.

Варто зазначити, що 44,5-46,7% онкологічних пацієнтів лікуються в спеціалізованих закладах, 11,1-12,8% – у лікарсько-поліклінічних закладах (ЛПЗ) з онкологічними ліжками, 23,8-28,4% – у ЛПЗ загального профілю, 4,8-10,6% – у науково-дослідних інститутах. 25,3% хворих на РПЗ проходили хірургічне лікування, 23,9% – гормонотерапію, 10,0% – лікування обома методами. 63,4% пацієнтів з раком нирки проходили хірургічне лікування, 4,3% – хірургічне лікування та хімотерапію. 50,1% хворих на PCM проходили хірургічне лікування, у 17,2% цей метод доповнювався хімотерапією, у 7,9% хімотерапія поєднувалася з променевою терапією. На різних стадіях злоякісних новоутворень використовувалися різні методики лікування.

П'ятирічна виживаність пацієнтів з РПЗ I стадії становить 80,9%, II – 78,9%, III – 51,2%, IV – 19,3%. Цей показник для пацієнтів із PCM I стадії – 81,7%, II – 46,5%, III – 33,9%, IV – 5,8% для чоловіків і 70,3; 40,4; 16,6 та 7,4% для жінок відповідно.

Ці показники є дуже важливими не лише для фахівців сфери охорони здоров'я, але й для пацієнтів, адже вони демонструють важливість своєчасного виявлення та лікування онкоурологічної патології, що збільшує тривалість життя.



Лікар-уролог відділення пластичної та реконструктивної онкоурології НІР Софія Леонідівна Семко представила доповідь «Національні клінічні рекомендації з діагностики та лікування раку передміхурової залози».

– Діагностика РПЗ включає збір сімейного анамнезу, визначення рівня ПСА, пальцеве ректальне дослідження, генетичний скринінг, біопсію передміхурової залози, МРТ, ПЕТ-КТ. Варто зазначити, що наразі розвивається генетична діагностика ризиків розвитку РПЗ. Так, для носіїв мутації гена BRCA-2 характерні більш висока частота виникнення та молодший вік маніфестації цього захворювання. Також для визначення стратегії ведення пацієнта, окрім ПСА, визначаються: PHI, 4Kscore, miRNAs, PSA3 score, PTEN, TMPRSS2, ERG, OncotypeDX AR-V7 nucleus detect. Імплементация цих біомаркерів спрямована на зменшення кількості непотрібних біопсій, визначення прогнозу життя пацієнта та раціонального системного лікування. Особливе місце біомаркерам відводиться в контексті визначення моменту переходу від спостереження до активного лікування (Fiella et al., 2018).

Також для обрання подальшої тактики ведення пацієнта необхідне правильне стадіювання РПЗ. Загальноприйнятим вважається TNM-стадіювання, де для визначення T-стадії необхідні ректальне пальцеве дослідження, мультипараметрична МРТ, біопсія; для N-стадії – КТ та ПЕТ-КТ; для M-стадії – остеосцинтиграфія, ПСА, ПЕТ-КТ. Залежно від отриманих результатів оцінюється ризик та обирається тактика подальшого лікування: активне спостереження, дистанційна променева терапія, радикальна простатектомія з лімфодисекцією (або без неї) чи поєднання цих методів з максимальною андрогенною блокадою. В усіх випадках, коли ризик біохімічного рецидиву після радикальної простатектомії високий, слід розглядати необхідність дистанційної променевої та/або гормональної терапії. При цьому проведення останньої корелює із групами та ступенем ризику.

Лікування РПЗ – це не лише гормональна терапія, а й поєднання різноманітних методик. Соматичний статус пацієнта має велике значення при терапії нозології. Контроль лікування захворювання повинен проводитися не лише за рівнем ПСА, але й із застосуванням візуалізаційних методик. Мультидисциплінарний підхід зменшує ризик смертності.

Незважаючи на значну поширеність онкоурологічних захворювань, дуже часто вони залишаються поза увагою, тому що не всі зважуються розповісти лікарю про такі інтимні подробиці. Більше того, дуже часто люди не звертають уваги на перші симптоми злоякісних новоутворень передміхурової залози, такі як часте та утруднене сечовипускання, бо вважають їх звичайними віковими змінами. Це призводить до збільшення кількості злоякісних новоутворень на пізніх стадіях та, як наслідок, до збільшення смертності. Саме тому кожного листопада світова спільнота намагається привернути увагу до цієї проблеми й організовує акцію Movember.

Підготувала **Роксоляна Денисюк**



H. Bergman, B.S. Buckley, G. Villanueva, J. Petkovic, C. Garritty, V. Lutje, A.X. Riveros-Balta, N. Low, N. Henschke

Сравнение различных типов вакцин против ВПЧ и режимов их дозирования для профилактики заболеваний, вызванных данным вирусом, у женщин и мужчин

В статье представлены данные систематического обзора, посвященного сравнению различных типов вакцин против вируса папилломы человека и режимов их дозирования у женщин и мужчин. Полученные результаты продемонстрировали, что режим вакцинации против ВПЧ в две дозы у молодых женщин приводит к реакции иммунной системы, сопоставимой с режимом в три дозы. У мужчин четырехвалентная вакцина против ВПЧ оказывается эффективной в профилактике повреждений наружных половых органов и аногенитальных бородавок. Четырех- и нонавалентные вакцины против ВПЧ у молодых женщин обеспечивают одинаковый уровень защиты от предраковых заболеваний и рака шейки матки, влагалища и вульвы. У людей, живущих с ВИЧ, как двух-, так и четырехвалентные вакцины против ВПЧ приводят к высокой ответной реакции в виде образования антител.

Ключевые слова: вирус папилломы человека, вакцинация, предраковые заболевания и рак, связанные с ВПЧ.



Cochrane Library

Папилломавирусы человека, или вирусы папилломы человека (ВПЧ), — это группа вирусов, поражающих кожу и слизистые оболочки. ВПЧ передаются половым путем и часто встречаются у людей молодого возраста. В большинстве случаев инфекцию устраняет иммунная система. Однако у некоторых лиц развивается персистирующая инфекция, вызываемая определенными типами ВПЧ, которые приводят к повреждениям в пораженных клетках. Эти изменения принято называть предраковыми, поскольку они могут трансформироваться в рак шейки матки, влагалища, вульвы, анального канала, члена, головы и шеи. Инфицирование другими типами ВПЧ вызывает появление бородавок в области гениталий или вокруг ануса.

Вакцинация направлена на предотвращение инфицирования ВПЧ в будущем. В настоящее время используются три вакцины против ВПЧ-инфекции: двухвалентная (защищает от двух типов ВПЧ), четырехвалентная (от четырех типов ВПЧ) и нонавалентная (от девяти типов ВПЧ). У женщин введение трех доз двух- или четырехвалентной вакцины против ВПЧ защищает от предраковых заболеваний шейки матки, которые могут быть вызваны содержащимися в вакцине типами ВПЧ. Данные о нонавалентной вакцине, о влиянии четырехвалентной вакцины на мужчин и об эффективности вакцины против ВПЧ у лиц с ВИЧ еще не были тщательно изучены. Во многих странах использование вакцин против ВПЧ остается на низком уровне. Более простой режим вакцинации, а также вакцинирование и девочек, и мальчиков может способствовать большему охвату людей вакцинацией.

Исследования вакцин против ВПЧ не всегда направлены на сбор данных о предраковых заболеваниях и раке по нескольким причинам. Во-первых, вакцинация против ВПЧ у лиц женского пола обычно проводится до начала половой жизни, и взятие образцов из шейки матки у девочек, не практикующих секс, неэтично. Во-вторых, предраковые заболевания и рак, связанные с ВПЧ, встречаются редко и развиваются только спустя годы после возникновения ВПЧ-инфекции. В-третьих, участникам испытаний будет предложено лечение в случае развития предраковых заболеваний, поэтому прогрессирование до рака шейки матки будет еще более редким, даже без вакцинации. Международный комитет экспертов заявляет, что при определенных обстоятельствах уровни антител (т. е. наличие сильной реакции иммунной системы) могут быть использованы для демонстрации защиты от рака шейки матки и анального отверстия. Уровень антител после вакцинации в ходе испытаний не должен быть ниже, чем в других исследованиях у взрослых, у которых было доказано, что вакцина защищает от тяжелых заболеваний шейки матки или анального отверстия, связанных с ВПЧ.

Цель обзора заключалась в определении степени эффективности или вреда различных режимов вакцинации против ВПЧ (число доз и сроки вакцинации) и разных вакцин против папилломавируса у женщин и мужчин.

Основные результаты

В этом обзоре обобщены результаты 20 рандомизированных контролируемых исследований с участием 31 940 человек, проведенных на всех континентах.

Исследования, сравнивавшие две дозы вакцины против ВПЧ с тремя дозами или оценивавшие временной интервал между ними, имели целью изучение реакции иммунной системы, а не последствий инфекции или заболевания. Установлено, что введение двух доз вакцины против ВПЧ приводит к реакциям иммунной системы, сопоставимым с таковыми при введении трех доз, а более длительный интервал (до 12 мес) между дозами обуславливает более сильный ответ иммунной системы, нежели более короткий интервал. Нет достаточных данных для определения разницы между режимами вакцинации в отношении серьезных неблагоприятных событий и смерти.

У мужчин в возрасте от 16 до 26 лет одно исследование показало умеренную достоверность в том, что четырехвалентная вакцина против ВПЧ обеспечивает лучшую защиту от повреждений наружных половых органов и аногенитальных бородавок, чем фиктивное лечение (контроль). Одно исследование продемонстрировало, что у женщин в возрасте от 16 до 26 лет нона- и четырехвалентные вакцины обеспечивают одинаковый уровень защиты от раковых заболеваний шейки матки, влагалища и вульвы (данные высокой достоверности).

Имелись свидетельства того, что четырехвалентная вакцина приводила к большему числу локальных неблагоприятных явлений (таких, как боль, отечность и покраснение в месте инъекций), чем контрольное лечение у мужчин. Кроме того, введение нонавалентной вакцины приводило к большему числу локальных неблагоприятных явлений у мужчин и женщин, нежели четырехвалентной. Данные о серьезных неблагоприятных событиях и летальных случаях в результате исследований, в ходе которых сравнивали различные типы вакцин против ВПЧ или режимы дозирования, были низкой или очень низкой достоверности.

У лиц, живущих с ВИЧ, вакцины против ВПЧ приводят к достаточному уровню реакции иммунной системы, однако доказательства их влияния на хроническую ВПЧ-инфекцию или последствия и вред, связанные с ВПЧ, ограничены.

Степени доказательств

Не было выявлено каких-либо серьезных проблем с методологическим качеством исследований для оценки инфекции, исходов заболевания, а также

реакции иммунной системы. Доказательность данных во всех исследованиях относительно серьезного вреда сравниваемых различных вакцин против ВПЧ и режимов их дозирования низка либо по причине низкой частоты тяжелых побочных явлений, либо потому, что эти данные являются косвенными, либо по обоим указанным причинам. Доказательства, классифицированные как доказательства высокой степени достоверности, означают, что авторы обзора были уверены в том, что дальнейшие исследования вряд ли изменят полученные результаты. Доказательства средней степени достоверности свидетельствуют о существовании вероятности того, что дальнейшие исследования могут оказать существенное влияние на полученные результаты. Доказательства низкой степени достоверности означают, что уверенность экспертов в данных была ограниченной и дальнейшие исследования могут оказать значительное влияние на полученные результаты. Очень низкая достоверность данных указывает на крайнюю неуверенность авторов в качестве результатов исследований.

Выводы

Режим вакцинации против ВПЧ в две дозы у молодых женщин приводит к реакции иммунной системы, сопоставимой с таковой при режиме вакцинации в три дозы. У мужчин четырехвалентная вакцина против ВПЧ оказывается эффективной в профилактике повреждений наружных половых органов и аногенитальных бородавок. Четырех- и нонавалентные вакцины против ВПЧ у молодых женщин обеспечивают одинаковый уровень защиты от предраковых заболеваний и рака шейки матки, влагалища и вульвы. У людей, живущих с ВИЧ, как двух-, так и четырехвалентные вакцины против ВПЧ приводят к высокой ответной реакции в виде образования антител. Постмаркетинговое наблюдение необходимо для продолжения мониторинга вреда, который может быть связан с вакцинацией против ВПЧ, среди населения, и эти данные будут включены в будущие обновления этого обзора. Требуется проведение долгосрочных обсервационных исследований для определения сроков, в течение которых две дозы вакцины могут обеспечить защиту от предраковых заболеваний и рака, связанных с ВПЧ, а также для ответа на вопрос, будет ли режим иммунизации в две дозы способствовать расширению охвата вакцинацией.

Статья печатается в сокращении.

Перевод с англ. **Лилии Зиганшиной**

H. Bergman et al. Comparison of different human papillomavirus (HPV) vaccine types and dose schedules for prevention of HPV-related disease in females and males. Cochrane Database of Systematic Reviews 2019, Issue 11. Art. No.: CD013479. DOI: 10.1002/14651858.CD013479.

Турбулентні газові хмари та респіраторна передача збудника: потенційні можливості зниження розповсюдження COVID-19

Питання ефективності й доцільності використання засобів індивідуального захисту (ЗІЗ) не тільки серед медичних працівників, а й серед усього населення спричинило особливо гострі дискусії під час епідемії COVID-19. Точка зору офіційних джерел у різних країнах світу поступово еволюціонує від застосування ЗІЗ лише медичними працівниками, хворими, а також тими, хто контактує із хворими, до рекомендації носити захисну маску кожному в публічних місцях. На жаль, цей поступ триває занадто довго, адже перші дані щодо асимптомної передачі COVID-19 з'явилися ще на початку лютого поточного року. У статті L. Bourouiba (Массачусетський технологічний інститут, США) розглядається модель передачі вірусних інфекцій шляхом вивільнення турбулентної газоаерозольної хмари. Така хмара може формуватися як при чханні, так і при звичайному сильному видиханні повітря й переміщуватися на достатньо великі відстані, що в рази перевищують загальнорекомендовані 1-2 метри. Аерозольна хмара після випаровування дрібних крапель може тривалий час залишатися в повітрі в підвищеному стані.

Теперішній спалах коронавірусної хвороби 2019 (COVID-19) яскраво демонструє гостроту проблеми розповсюдження респіраторних інфекцій у тісно пов'язаному світі. Впроваджено безпрецедентну політику стримування та пом'якшення наслідків з метою локалізації розповсюдження COVID-19, включаючи обмеження подорожей, перевірку та тестування подорожуючих, ізоляцію та карантин, а також закриття навчальних закладів.

Ключовою метою таких дій є зменшення взаємодії між інфікованими та сприйнятливими особами й уповільнення швидкості передачі збудника. Хоча такі стратегії соціального дистанціювання є ключовими під час пандемії, може здатися дивним, що сучасне розуміння шляхів передачі збудника від людини до людини при респіраторних інфекційних захворюваннях ґрунтується на моделі, розробленій у 1930-ті роки, і за сучасними мірками виглядає надмірно спрощеним. Реалізація рекомендацій щодо охорони здоров'я на основі цих застарілих моделей може обмежити ефективність запропонованих заходів.

Механізм передачі респіраторних інфекційних захворювань

У 1897 році Карл Флюгге виявив, що краплі, які людина виділяє при видиху, з присутнім у них збудником мають достатньо великі розміри, щоб осісти навколо інфікованої особи. «Крапельна передача» через контакт з виділеними інфікованими краплями рідини вважалася основним способом розповсюдження респіраторних захворювань. Цей погляд був досить поширений до того часу, як Вільям Ф. Уеллс зосередився на особливостях передачі туберкульозу в 1930-х роках і дихотомізував респіраторні виділення на великі та дрібні краплі.

Згідно з В.Ф. Уеллсом, частина крапель виділяється при видиху. Великі краплі осідають швидше, ніж випаровуються, забруднюючи безпосереднє оточення інфікованої особи. Натомість дрібні крапельки випаровуються швидше, ніж осідають. У цьому випадку дрібні крапельки, переходячи з теплих і вологих умов дихальної системи до холоднішого та сухішого зовнішнього середовища, випаровуються й утворюють залишкові частинки, що складаються з висушеного матеріалу початкових крапель. Такі залишкові частинки називають *краплинними ядрами*, або *аеросолями*. Ці ідеї лягли в основу дихотомічної класифікації на великі та дрібні краплі, або краплі та аерозоль, які можуть потім опосередковувати передачу респіраторних захворювань. Розробка стратегій боротьби з інфекціями базувалася на передачі респіраторного інфекційного захворювання через великі або дрібні краплі.

Розподіл на великі та дрібні краплі залишається в основі класифікацій шляхів передачі респіраторних захворювань, розроблених Всесвітньою організацією охорони здоров'я (ВООЗ) та іншими установами, зокрема Центрами з контролю та профілактики захворювань США. Ці класифікації використовують різноманітні мінімальні діагностичні діаметри крапель (від 5 до 10 мкм) для категоризації передачі інфекції від людини до людини на крапельний та аерозольний шляхи. Такий розподіл на дві категорії продовжує лежати в основі поточного управління ризиками, основних рекомендацій та стратегій з розподілу ресурсів, пов'язаних із контролем інфікування, у т.ч. COVID-19. Навіть за дотримання тактики максимального стримування швидке міжнародне розповсюдження COVID-19 вказує на те, що орієнтування на умовні розмірні параметри крапель може не достовірно відображати те, що насправді відбувається з респіраторними виділеннями. Цим, імовірно, можна пояснити не-ефективність деяких процедур, які застосовуються для обмеження поширення респіраторних захворювань.

Нова модель респіраторної передачі

Нещодавні дослідження виявили, що при видихах, чханні та кашлі виділяються не лише слизово-слинні краплі, що розповсюджуються на короткі відстані напівбалістичною траєкторією. Встановлено, що ці виділення представлені здебільшого багатофазною газовою (аерозольною) хмарою, яка охоплює навколишнє повітря, формуючи пастки зі зкупчення крапель різних розмірів (рис.).

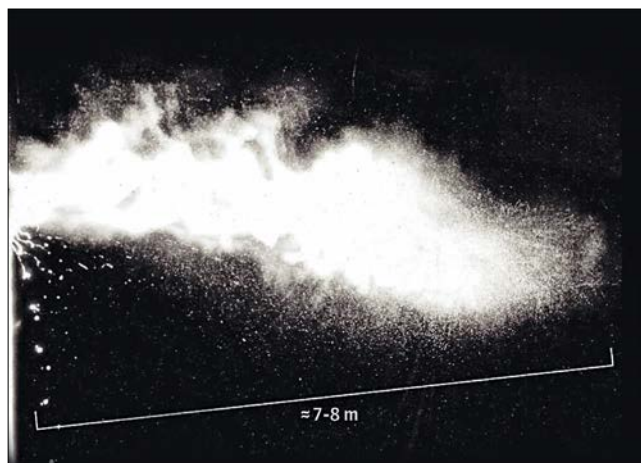


Рис. Багатофазна турбулентна газова хмара при чханні людини

Локальне вологе тепле середовище всередині турбулентної газової хмари дозволяє краплям уникати випаровування набагато довше, ніж це відбувається з ізольованими краплями. За таких умов період існування краплі може бути істотно подовжений (до 1000 разів) — від долі секунди до хвилини.

Унаслідок спрямованого руху хмари вперед крапельки з патогенним збудником просуваються набагато далі. Цього б не відбувалося, якби вони виділялися ізольовано, не будучи захопленими в турбулентну газову хмару, яка просуває їх уперед. Враховуючи різноманітність поєднання фізіологічних особливостей окремого пацієнта та умов навколишнього середовища, як-от вологість та температура, газова хмара та її наповнення патоген-вмісними краплями всіх розмірів може розповсюджуватися на відстань від 23 до 27 футів (7-8 м). Важливо, що зона розповсюдження всіх крапель (великих і дрібних) розширюється за рахунок їх взаємодії та охоплення турбулентною газовою хмарою порівняно із загальноприйнятою дихотомізованою моделлю крапель, яка не враховує можливостей теплої вологої газової хмари. Крім того, впродовж усього переміщення краплі всіх розмірів осідають або випаровуються зі швидкістю, що залежить не тільки від їхнього розміру, а й від ступеня турбулентності та швидкості газової хмари (в поєднанні з властивостями навколишнього середовища — температура, вологість повітря та повітряний потік).

Крапельки, які осідають уздовж траєкторії руху, можуть забруднювати поверхні, тоді як решта залишається захопленими та зкупченими в рухомій хмарі. З часом хмара та її краплинне наповнення втрачають темп й узгодженість руху, краплі всередині хмари випаровуються, утворюючи залишки або краплинні ядра. Останні можуть утримуватися в підвищеному стані в повітрі годинами, рухаючись за повітряними потоками, спричиненими вентиляцією чи системами кліматичного контролю. Механізми випаровування крапель із великим вмістом патогенного фактора в біологічних рідинах вивчені недостатньо. Ступінь та швидкість випаровування багато в чому залежать від температури й вологості навколишнього середовища, а також від внутрішньої динаміки турбулентного потоку хмари в поєднанні зі складом рідини, що видихається пацієнтом.

Звіт із Китаю за 2020 рік показав, що частинки коронавірусу, що спричиняє тяжкий гострий респіраторний синдром (SARS-CoV-2), можуть бути знайдені у вентиляційних системах лікарняних палат пацієнтів із COVID-19. Виявлення вірусних частинок у цих системах більше узгоджується з гіпотезою передачі хвороби через турбулентну газову хмару, ніж за рахунок дихотомічної моделі, оскільки вона пояснює, як життєздатні вірусні частинки можуть долати великі відстані. Чи мають ці дані клінічні наслідки щодо COVID-19, достеменно невідомо.

Профілактичні та запобіжні заходи

Хоча дослідження, присвячені оцінці біофізичних характеристик крапель та утворення газової хмари в пацієнтів, інфікованих вірусом SARS-CoV-2, не проводилися, відсутні, деякі властивості газової хмари, що видихається, та респіраторної передачі можуть застосовуватися до цього інфекційного агента. Якщо так, то ця можливість може вплинути на поточні рекомендації, спрямовані на мінімізацію ризику передачі захворювання. В останніх рекомендаціях ВООЗ щодо COVID-19 медичним працівникам та іншому персоналу рекомендується тримати відстань у 3 фути (1 м) від людини, в якій виявляються симптоми захворювання, зокрема кашель і чхання. Центри з контролю та профілактики захворювань США рекомендують дотримуватися дистанції в 6 футів (2 м), однак величина цих відстаней базується на оцінці зон, у яких не врахована можливість наявності хмари з високим імпульсом руху, що переносить краплі на великі відстані. З огляду на динамічну модель турбулентного виділення хмари, рекомендації щодо дистанції у 3-6 футів (1-2 м) можуть занижувати параметри відстані, часу та персистенції, за яких хмара та її патогенний вміст рухаються, формуючи недооцінений діапазон потенційного ризику для медичного працівника. З цих та інших причин носіння відповідних ЗІЗ є життєво важливим для медичних працівників, що доглядають за потенційно інфікованими, навіть якщо вони знаходяться на відстані 6 футів від пацієнта. Динамічні характеристики турбулентної газової хмари мають впливати на дизайн і рекомендації з використання хірургічних та інших масок. Ці маски можна використовувати як для контролю над джерелом інфекції (для зменшення розповсюдження патогена від інфікованої людини), так і для захисту власника (запобігання поширенню патогена на неінфіковану особу). Захисна ефективність респіраторів N95 залежить від їхньої здатності фільтрувати повітря, що надходить, від аерозольних краплинних ядер, однак ці маски розроблені лише для певних екологічних та місцевих умов й обмежені у тривалості використання. Ефективність маски як контролю джерела інфекції залежить від її здатності захоплювати чи змінювати виділення турбулентної хмари з високим імпульсом руху та патогенним вмістом. Максимальна швидкість видиху може досягати від 33 до 100 футів на секунду (10-30 м/с), створюючи хмару, яка може охопити відстань від 23 до 27 футів (7-8 м). Захисні маски та засоби мають забезпечувати багаторазову стійкість від потрапляння багатофазних турбулентних газових хмар, що можуть викидатися під час чхання чи кашлю. Наразі застосовувані хірургічні маски та респіратори N95 не перевіряються на вищезазначені потенційні характеристики респіраторної передачі.

Необхідно дослідити біофізику передачі респіраторних захворювань від людини до людини, що враховує фізіологію приймаючого організму, патогенез та епідеміологічне поширення хвороби. Стрімке поширення COVID-19 диктує необхідність кращого розуміння динаміки передачі респіраторних захворювань за допомогою вдосконаленого вивчення шляхів передачі, ролі фізіології пацієнтів у формуванні таких захворювань, а також вироблення найоптимальніших підходів до контролю джерел інфекції задля потенційного покращення захисту працівників першої лінії та запобігання поширенню хвороби серед найуразливіших верств населення.

Підготувала **Марія Ільницька**

За матеріалами: Bourouiba L. Turbulent Gas Clouds and Respiratory Pathogen Emissions JAMA. Published Online: March 26, 2020. doi:10.1001/jama.2020.4756.

Г. Джайрам, Б. Ловентритт, Специализированный терапевтический центр Нэшвилла, США

Влияние пандемии COVID-19 на оказание медицинской помощи пациентам с урологическими заболеваниями

В статье представлены особенности оказания медицинской помощи в сфере урологии в условиях пандемии COVID-19 в США, описаны возникшие трудности и вызовы, вставшие сегодня перед врачами-практиками. Предложено использование технологии телемедицинской курации для продолжения консультирования пациентов урологического профиля. Ключевые слова: COVID-19, пандемия, урологическая практика, телемедицина.

За минувший месяц произошли беспрецедентные изменения во всех сферах жизни общества, включая медицину и здравоохранение. В частности, в условиях пандемии COVID-19 значительно пошатнулось положение врачей и медицинского персонала, которые теперь пытаются найти баланс между необходимостью добывать средства к существованию, соблюдать меры безопасности и адекватно использовать имеющиеся ресурсы. Во время пандемии многим руководителям медицинских центров приходится решать сложные вопросы, связанные с персоналом, системой поставок и обеспечением безопасности своих пациентов и сотрудников. В первые недели кризиса урология воспринималась как одна из самых уязвимых отраслей здравоохранения. Возникла необходимость ограничить проведение плановых госпитализаций и посещение пациентами семейных врачей, которые были нагружены подготовкой к предотвращению распространения COVID-19 и большим потоком пациентов. Рекомендации Центров по контролю и профилактике заболеваний США (Centers for Disease Control and Prevention, CDC) направлены на ограничение плановых операций. Для урологов это означает значительное сокращение числа патологий, при которых возможно оказание медицинской помощи (мочекаменная болезнь с обструктивным синдромом, злокачественные заболевания органов мочеполовой системы, острые кровотечения и т.д.).

В условиях, когда ситуация с распространением коронавирусной инфекции ухудшается, а все второстепенное отходит на задний план, медицинская общественность критически оценивает потребность в своей работе и ее срочность. Различные регулирующие организации взвесили все аспекты целесообразности оказания медицинской помощи и важности сохранения ресурсов и пришли к необходимости следующего подхода.

1. Ограничение всех амбулаторных манипуляций и операций, кроме неотложных и жизненно необходимых. Это означает, что в данных условиях оперативное вмешательство оправдано только при острой боли, кровотечениях и прогрессирующих злокачественных образованиях. Это составляет приблизительно 10-15% от рутинного объема работы уролога.

2. Сокращение числа очных посещений амбулаторных учреждений; визиты разрешены только лицам с неотложными состояниями или получающим противоопухолевую терапию.

3. Определение перечня критически важных услуг, которые необходимо продолжать осуществлять для обеспечения благополучия пациентов урологического профиля, и оказание поддержки в их

предоставлении. Эти услуги включают выдачу противоопухолевых лекарственных средств в отделении и лучевую терапию для больных, принимающих противоопухолевые препараты. Пациенты, ранее получавшие химиотерапию, должны продолжать ее, однако инициальный курс лечения следует начинать только в отдельных случаях (по такому принципу в данный момент работают медицинские онкологи).

4. Во время пандемии польза исследовательской работы ставится под сомнение. Управление по контролю за пищевыми продуктами и лекарственными препаратами (FDA) выпустило руководство по клиническим испытаниям во время пандемии, в котором указывается целесообразность продления исследований злокачественных образований по усмотрению спонсоров.

Кроме того, уменьшается число даже жизненно необходимых медицинских услуг, для того чтобы максимально минимизировать количество и увеличить интервалы между посещениями пациентами



лечебных заведений. Имеет место сокращение медицинского персонала амбулаторий и стационаров. Поднимался вопрос о полном закрытии центров амбулаторной хирургии, главным образом в целях сохранения средств индивидуальной защиты. Однако часть экспертов высказали уверенность в том, что центры амбулаторной хирургии являются важными пунктами оказания медицинских услуг населению, в которых неотложные процедуры можно выполнять без промедления и при минимальных контактах пациента с медицинским персоналом. В противном случае эти процедуры (катетеризации, стентирования, флуоризации и т.д.) должны будут проводиться в условиях стационара. В настоящее время интересам как пациентов, так и медперсонала больше отвечает ситуация, когда больные находятся за пределами крупных медицинских учреждений, которые в нынешних условиях являются эпицентрами COVID-19.

Наиболее существенным изменением в урологической практике стало появление сервисов телемедицины. Многие учреждения ранее имели опыт работы с платформами телемедицины и даже участвовали в пилотных программах. Однако прежние ограничения Центров медицинской помощи и обслуживания (Centers for Medicare & Medicaid Services, CMS) на право использования и возмещение расходов на эти услуги препятствовали внедрению телемедицины в рутинную практику. Новый акт CARES, принятый в срочном порядке, снимает эти ограничения, и любой лицензированный провайдер медицинских услуг (в т.ч. центры амбулаторной хирургии) теперь имеет право

пользоваться ресурсами телемедицины, выставлять счета и принимать оплату за консультации, эквивалентную очным визитам. Амбулаторные визиты как новых, так и постоянных пациентов могут быть легко осуществимы с помощью видео-/аудиоплатформ по телефону, компьютеру или iPad. Имеющийся на данный момент опыт в области телемедицины был очень положительным, и пациенты в течение этого времени весьма позитивно восприняли такую возможность общения с врачом, в частности в неэкстренных случаях. Бесспорно, еще остаются определенные нюансы, нуждающиеся в доработке, но все свидетельствует о том, что более активное использование телемедицины станет одним из немногих положительных результатов пережитого во время пандемии COVID-19 опыта, и, вероятно, в дальнейшем телемедицина будет играть большую роль в амбулаторной практике. Возможно, после завершения кризиса специалисты CMS пересмотрят правила тарификации услуг телемедицины, однако с учетом первоначальных успехов маловероятно, что ситуация изменится кардинально. Кроме того, для удовлетворения растущего спроса пациентов на удаленные услуги необходимо будет дополнительно организовать местные/региональные пункты забора крови, сдачи мочи и т.д.

Суровая реальность заключается в том, в условиях этого времени значительная часть урологических медицинских учреждений будет вынуждена отложить или сократить объем своей обычной работы до 70-80%. Для большинства врачей обычные модели оказания медицинской помощи и циклы получения дохода перевернуты с ног на голову. Крупные инвестиционные затраты (дорогостоящие препараты, медицинские услуги, новое оборудование и новые сотрудники) могут быть весьма ограниченными в предстоящие месяцы. Многие отраслевые спонсоры и медицинские учреждения сейчас предоставляют услуги со скидками и возможностью отсроченной оплаты. Поскольку в большинстве урологических учреждений в США занято более 50 человек, возникла необходимость сложного выбора в отношении персонала и рутинных операций. Некоторые приняли решение отправить своих сотрудников в отпуск без содержания, другие же сокращают часы работы. Несколько небольших медицинских учреждений были вынуждены уволить своих сотрудников. Медицинской общественности следовало бы изучить федеральную политику по вопросам безработицы и доступность местных резервных фондов для сотрудников. В этой ситуации полезными могут оказаться новые государственные стимулирующие фонды, поскольку они дадут возможность сохранить значительное количество кадров, что сделает возвращение к стандартной практике через несколько месяцев менее затруднительным. Медицинские центры США максимально объединили кабинеты приема врачей и клиники амбулаторной хирургии, чтобы предоставлять медицинскую помощь эффективно и экономно лицам, наиболее в ней нуждающимся. Во многих медицинских учреждениях персонал согласился на значительное сокращение заработной платы, что позволило умеренно сократить другие необходимые расходы. Следует отметить, что в численности медперсонала есть сила и стабильность, и многие крупные медицинские учреждения обладают достаточными ресурсами, чтобы сохранять надежные позиции в предоставлении необходимой урологической помощи в это время. Обеспечение бережной заботы о здоровье пациентов и персонала является главной целью в области здравоохранения во время нынешней пандемии COVID-19.

Перевод с англ. **Екатерины Чернышовой**

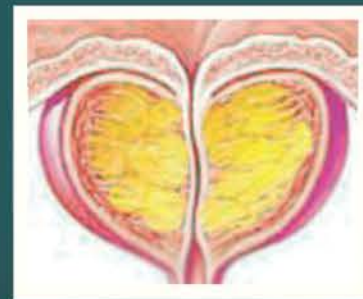
По материалам
<https://www.practiceupdate.com/author/benjamin-lowentritt/4109>.



Тамсулід

БХФЗ

Одна капсула містить тамсулозину гідрохлориду - 0,4 мг



ЛІКУВАННЯ ФУНКЦІОНАЛЬНИХ РОЗЛАДІВ З БОКУ
НИЖНІХ СЕЧОВИВІДНИХ ШЛЯХІВ ПРИ ДОБРОЯКІСНІЙ
ГІПЕРПЛАЗІЇ ПЕРЕДМІХУРОВОЇ ЗАЛОЗИ



- Доведена біоеквівалентність
- Капсули з модифікованим вивільненням
- Європейська сировина
- Доступна ціна
- 1 капсула на день

Інформація про лікарський засіб для професійної діяльності медичних та фармацевтичних працівників.

Тамсулід. Р.П. МОЗ № UA/16198/01/01 від 01.08.2017. Капсули з модифікованим вивільненням, в капсулі містяться пелети. **Склад:** 1 капсула містить тамсулозину гідрохлориду, у перерахуванні на безводну речовину 0,4 мг. **Фармакотерапевтична група.** Засоби, що застосовуються в урології. Код АТС G04C A02. **Фармакологічні властивості.** Механізм дії тамсулозину зумовлений селективним конкурентним зв'язуванням з постсинаптичними $\alpha 1$ -адренорецепторами, зокрема з підтипами $\alpha 1A$ та $\alpha 1D$, що призводить до зниження тону м'язової мускулатури передміхурової залози, шийки сечового міхура, простатичної частини уретри та поліпшення виділення сечі. **Показання.** Лікування функціональних розладів з боку нижніх сечовивідних шляхів при доброякісній гіперплазії простати. **Протипоказання.** Гіперчутливість до тамсулозину гідрохлориду або до будь-якої з допоміжних речовин; ортостатична гіпотензія в анамнезі; виражена печінкова недостатність. **Побічні реакції.** *Нервова система:* часто – запаморочення; нечасто – головний біль; рідко – непритомність. *Серцево-судинна система:* нечасто – тахікардія, ортостатична гіпотензія, відчуття серцебиття. *Респіраторні порушення:* нечасто – риніт. *Травний тракт:* нечасто – запор, діарея, нудота, блювання. *Шкіра та підшкірна клітковина:* нечасто – свербіж, висипання, кропив'янка; рідко – ангіоневротичний набряк. *Інші:* нечасто – порушення еякуляції (ретроградна еякуляція), астенія; дуже рідко – пріапізм. **Категорія відпуску.** За рецептом. Зберігати в недоступному для дітей місці. **Упаковка.** По 10 капсул у блистері. По 3 блистери в пачці. **Повна інформація про лікарський засіб в інструкції для медичного застосування.**

www.bcprp.com.ua

ВИРОБНИК: ПАТ НВЦ "БОРЩАГІВСЬКИЙ ХФЗ"
03134 Україна, м. Київ, вул. Миру, 17, тел.: (044) 205-41-23.