

UROMUNE®

PERLINGUAL **SPRAY**

УРОМУНЕ-МВ 140

Показаний для профілактики рецидивуючих бактеріальних інфекцій сечовивідних шляхів



ПОЛІБАКТЕРІАЛЬНА ВАКЦИНА:

ЧОТИРИ ЦІЛЬНОКЛІТИННІ ІНАКТИВОВАНІ БАКТЕРІАЛЬНІ ШТАМИ



25%



Escherichia coli

25%



Klebsiella pneumoniae

25%



Enterococcus faecalis

25%



Proteus vulgaris



Дізнайтесь більше
inmunotek.com.ua



Збірник клінічних рекомендацій: урологія

Додаток № 1 до Медичної газети «Здоров'я України»,
Тематичного номера «Урологія. Нефрологія. Андрологія»

Засновник
Ігор Іванченко

Видавець
ТОВ «Медичні аспекти здоров'я людини»

Видання
Збірник клінічних рекомендацій: урологія
Додаток № 1 до Медичної газети «Здоров'я України»,
Тематичного номера «Урологія. Нефрологія. Андрологія»

Шеф-редактор
Марія Ареф'єва

Редакційний відділ
arefieva@health-ua.com

Відділ реклами
a.cherkasov@health-ua.com

Відділ передплати та розповсюдження
+38 (050) 410 72 62;
podpiska@health-ua.com

Друк: ФОП Ленко І.В.
вул. Симиренка, буд. 5в, кв. 32,
м. Київ, 03134
Загальний наклад – 10 200* прим.

Адреса редакції:
«Видавничий дім «Здоров'я України»
офіс 23а, вул. Світлицького, 35, м. Київ,
04123; Тел.: +380 (95) 117-34-36
zu@health-ua.com

Редакція може публікувати матеріали, не поділяючи погляди авторів. За достовірність фактів, цитат, імен та інших відомостей відповідають автори. Редакція залишає за собою право редагувати та скорочувати надані матеріали.

Матеріали з позначкою «Реклама» містять інформацію рекламного характеру про медичні вироби та методи профілактики, діагностики, лікування і реабілітації, медичні лабораторії, послуги медичних клінік, медичну апаратуру, біологічно активні добавки, харчові продукти для спеціального дієтичного споживання, функціональні харчові продукти та дієтичні добавки тощо, а також про лікарські засоби, які відпускаються без рецепта лікаря та не внесені до переліку заборонених до рекламування лікарських засобів.

Публікації з позначкою Ⓢ містять інформацію про лікарські засоби, застосування та відпуск яких дозволяється лише за рецептом лікаря, а також про ті, які внесені до переліку заборонених до рекламування лікарських засобів. Публікації з позначкою Ⓢ призначені для медичних установ, лікарів і фармацевтів, а також для розповсюдження на спеціалізованих семінарах, конференціях, симпозіумах із медичної тематики.

Правовий режим інформації, викладеної у цьому виданні або наданої для розповсюдження на спеціалізованих заходах із медичної тематики, визначається Законом України № 123/96-ВР «Про лікарські засоби», а також Законом України № 270/96-ВР «Про рекламу».

Відповідальність за зміст рекламних та інформаційних матеріалів, а також за їх відповідність вимогам чинного законодавства несуть особи, які подали їх для розміщення у виданні. Повне або часткове відтворення та тиражування в будь-який спосіб матеріалів, опублікованих у цьому виданні, допускається тільки з письмового дозволу видавця та з посиланням на джерело. Рукописи не повертаються і не рецензуються.

* Загальний наклад з 10.05.2022

Зміст

Нова підкласифікація та алгоритм лікування хронічного больового синдрому калитки.	4
Уромуне®-MB140: ефективна імунологічна стратегія профілактики рецидивуючих інфекцій сечовивідних шляхів	6
Менеджмент гострого та хронічного болю у пацієнтів урологічного профілю.	11
Хронічна хвороба нирок: погляд уролога та нефролога (KDIGO 2024, EAU 2024) За матеріалами конференції С.О. Возіанов, С.В. Кушніренко	18
Тестостерон-замісна терапія у чоловіків старшого віку Огляд сучасних міжнародних настанов	27
Хронічна хвороба нирок у дітей: огляд Настанов KDIGO 2024 року За матеріалами конференції С.В. Кушніренко	38
Профілактика, діагностика та лікування ятрогенних ушкоджень сечових шляхів при невідкладних хірургічних втручаннях на органах ШКТ Рекомендації Всесвітнього товариства невідкладної хірургії (WSES) 2023	43
Рекомендації AUA/SUFU щодо діагностики та лікування ідіопатичного гіперактивного сечового міхура	50
Екстракт Saw Palmetto у лікуванні хронічного простатиту: результати систематичного огляду 2024 року	62
Рекомендації ЄАУ 2024 щодо менеджменту урологічних інфекцій: цистит, пієлонефрит, катетер-асоційовані ІСШ, уросепсис	71

С. Кравчик, м. Ріверхед, штат Нью-Йорк, США; **С. Парекаттіл**, м. Вінтер-Гарден, штат Флорида, США;
Г. Брацлавський, м. Сиракузи, штат Нью-Йорк, США, та співавт.

Нова підкласифікація та алгоритм лікування хронічного больового синдрому калитки

У статті представлено алгоритм обстеження й лікування пацієнтів із хронічним больовим синдромом калитки, що може слугувати керівництвом для урологів і лікарів загальної практики при виборі тактики ведення таких хворих.

Ключові слова: хронічний больовий синдром калитки, алгоритм, гіперактивний кремастерний рефлекс, пудендальна невралгія, варикоцеле, мікрохірургічна денервація сім'яного канатика.

Біль, пов'язаний із доброякісною гіперплазією передміхурової залози, уражає понад 100 тис. чоловіків щороку. Він впливає на повсякденну активність та якість життя пацієнтів і спонукає їх звертатися по медичну допомогу, що складає до 2,5-4,8% усіх амбулаторних візитів до уролога.

Майже у 50% випадків етіологія болю є ідіопатичною, і будь-яка патологія, що позначається на іннервації у сегментах T10-L2 і S2-S4, може викликати біль у пахово-калітковій ділянці. Урологи загального профілю відчують себе недостатньо підготовленими для ведення пацієнтів із хронічним больовим синдромом калитки (ХБСК), і, як наслідок, останні проходять у середньому до 4,5 лікарів і 7,2% діагностичних втручань, перш ніж буде знайдено рішення щодо їх оптимального лікування. Існує багато алгоритмів менеджменту ХБСК, однак консенсусу у цьому питанні так і не досягнуто.

Мета дослідження — спрощення алгоритмів обстеження й терапії хворих цієї категорії та допомога урологам загальної практики у виборі тактики їх ведення.

Методи. Автори провели систематичний огляд опублікованої літератури на основі баз даних PubMed, Medline та Кокранівської бібліотеки для пошуку всіх повідомлень щодо діагностики й лікування ХБСК. Учені розділили різні форми синдрому на основі п'яти відмінних типів клінічних проявів:

- 1) гіперактивний кремастерний рефлекс;
- 2) біль, локалізований у яечку;
- 3) біль у яечку, сім'яному канатику й паху;
- 4) біль, локалізований у яечку, сім'яному канатику, паху й лобку;
- 5) біль у яечку, сім'яному канатику/паху та статевому члені/тазу.

Поетапне лікування було адаптоване до кожного типу симптомів і рівня ураження. Окрему увагу приділено ролі пудендальної невралгії у розвитку ХБСК. Крім того, представлено більше варіантів нервових блокад при ХБСК. При мікрохірургічній денервації сім'яного канатика (МДСК) запропоновано варіанти прицільної кріоабляції під контролем ультразвуку, ін'єкції ботокса та денервації задньо-нижньої стінки калитки.

Результати. Класична діагностика та поетапне лікування були адаптовані до кожного типу хронічного болю в калитці. У результаті було створено новий алгоритм діагностики й лікування ХБСК (рисунок).

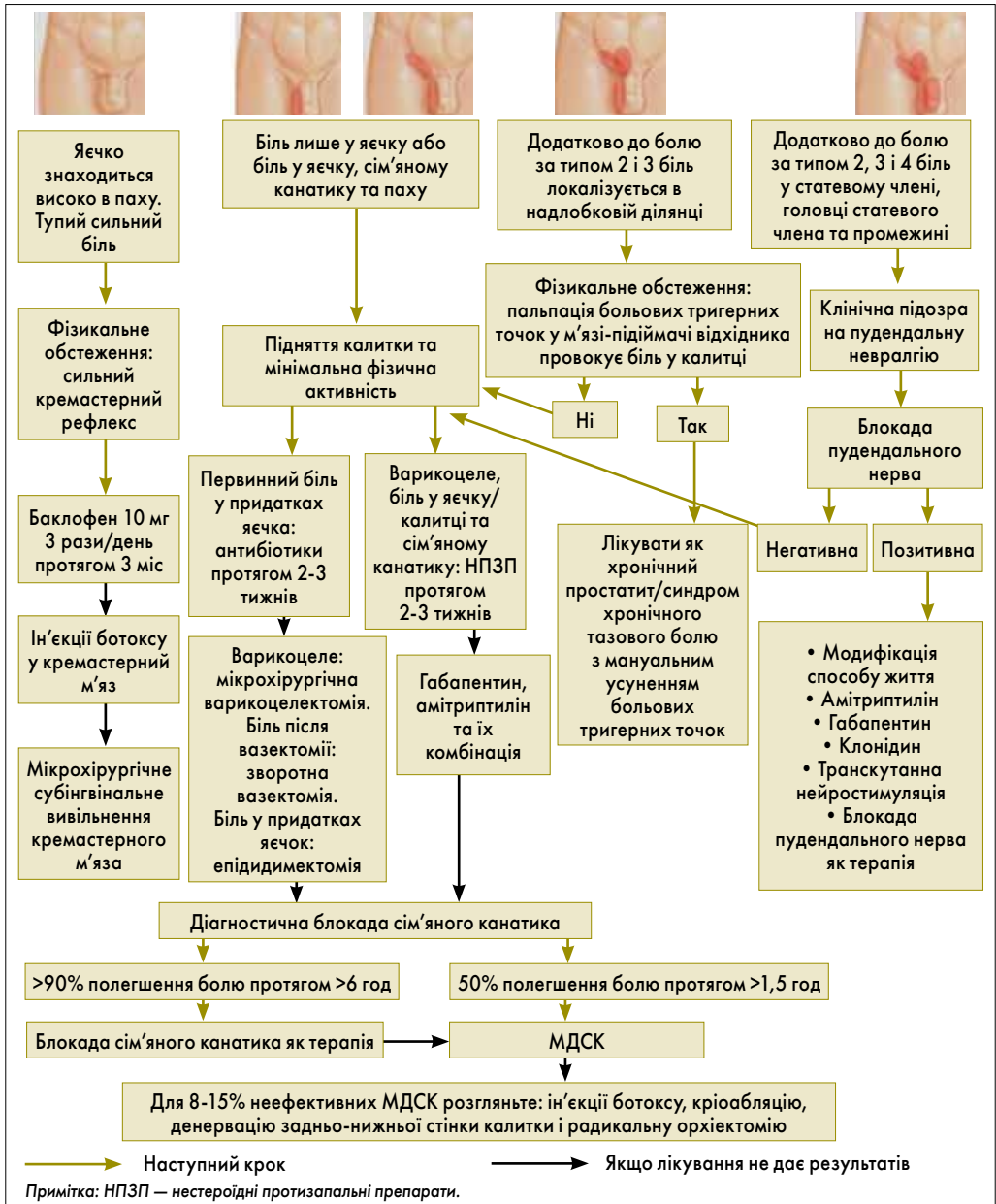


Рис. Алгоритм діагностики та лікування ХБСК

Висновки. Поділ больового синдрому калитки на п'ять різних типів може допомогти урологу загального профілю правильно призначити відповідне обстеження та спростити поетапний процес лікування ХБСК.

Реферативний огляд підготувала Дарія Чорна
 За матеріалами: S. Kravchick et al. New sub-classification and treatment algorithm for chronic scrotal content pain (CSCP) syndrome. The Journal of Urology, Vol. 211 (2024), e155-156.

Уромуне[®]-MV140: ефективна імунологічна стратегія профілактики рецидивуючих інфекцій сечовивідних шляхів

Рецидивуючі інфекції сечовивідних шляхів (рІСШ) є поширеною клінічною проблемою, яка значно знижує якість життя пацієнтів, негативно впливаючи на соціальну сферу життєдіяльності та перешкоджаючи звичній активності. Призначення багаторазових курсів антибіотиків з метою запобігання повторним епізодам ІСШ ускладнює глобальний тягар антибіотикорезистентності, що вимагає впровадження інноваційних неантибіотичних стратегій. Сублінгвальна бактеріальна вакцина MV140 є одним із найбільш вивчених засобів імуноактивної профілактики, клінічна ефективність та безпека якої були доведені в ході численних досліджень.

Ключові слова: рецидивуючі інфекції сечовивідних шляхів, уропатогенна *E. coli*, антибіотикорезистентність, імуноактивна профілактика, сублінгвальна бактеріальна вакцина, Уромуне[®]-MV140.

Рецидивуючі ІСШ: проблема з тенденцією до швидкого поширення

Неускладнена рІСШ, що визначається як ≥ 3 епізодів ІСШ протягом 12 міс (або ≥ 2 епізодів упродовж 6 міс), є однією з найпоширеніших інфекцій, що зустрічаються у жінок [1]. Щороку ІСШ вражає близько 11% жінок [2], водночас понад 25% хворих мають повторний епізод ІСШ протягом 6 міс [3]. За повідомленням Audin et al. (2015), кожна друга жінка віком >55 років і більш ніж третина молодих жінок повідомляють про рецидив ІСШ упродовж року [4]. Водночас статистичні дані свідчать, що чимало чоловіків також схильні до рецидивів ІСШ. Виникнення рІСШ в осіб чоловічої статі зазвичай зумовлене наявністю структурних аномалій, таких як збільшення передміхурової залози, коловезикальні нориці, пов'язані зі злоякісним новоутворенням товстої кишки або запальним захворюванням кишечника, вроджені вади розвитку уrogenітального тракту.

Глобальний виклик антибіотикорезистентності, який вимагає невідкладних дій

Антимікробні препарати є рекомендованою опцією для лікування та профілактики рІСШ. Однак побічні ефекти під час прийому, довгострокові наслідки призначення багаторазових курсів антибіотиків широкого спектра, ризик розвитку персонального резервуара резистентних бактерій та відсутність нових протимікробних засобів ставлять під загрозу подальше застосування цього підходу. Останніми роками у всьому світі спостерігається невтішна тенденція: арсенал ефективних антибіотиків швидко скорочується, натомість до багатьох часто призначуваних антибактеріальних препаратів реєструється резистентність. Зокрема, у країнах Африки спостерігається 100% стійкість ізолятів *Escherichia coli* до амокцициліну [5], а поширення стійких до карбапенему *Enterobacteriaceae* може стати

глобальною загрозою для популяції в цілому [6]. Нераціональне використання антибіотиків спричиняє вдосконалення механізмів бактеріальної резистентності, яка виникає внаслідок послідовних чи нових хромосомних мутацій, мобільних генетичних елементів, таких як плазміди та транспозони, або комбінації цих факторів [7]. Встановлені механізми резистентності патогенів сприяють інактивації антибіотика, впливають на його концентрацію безпосередньо в точці дії, і змінюють мішень протимікробного засобу [8].

Антибіотикотерапія призводить лише до деякого покращення якості життя пацієнтів з ІСШ [9], причому частота повторної інфекції та розвитку антибіотико-резистентності є настільки високою, що вимагає негайного впровадження альтернативної стратегії профілактики та лікування рІСШ [10, 11].

Впровадження нових неантибіотичних стратегій профілактики рецидивів ІСШ: європейські та міжнародні рекомендації

В останні роки головний фокус в експертних клінічних настановах зосереджений на визначенні неантибіотичних стратегій, зокрема на імунізаційній профілактиці. Відповідно до висновків систематичного огляду 2020 року, бактеріальні вакцини здатні зменшувати частоту рецидивів ІСШ і потребу в антибіотиках [12]. Оновлені рекомендації Європейської асоціації урологів (EAU, 2024) щодо менеджменту ІСШ наголошують на необхідності використання імунізаційної профілактики для зменшення кількості повторних епізодів ІСШ у всіх вікових групах пацієнтів (сильна рекомендація) [13]. Канадська урологічна асоціація/Американська урологічна асоціація/Товариство уродинаміки, жіночої тазової медицини та урогенітальної реконструкції (CUA/AUA/SUFU) також наголошують на необхідності імплементації неантибіотичних стратегій профілактики епізодів рІСШ із метою зменшення неадекватного використання антибіотиків та пов'язаних із цим несприятливих наслідків [14]. Аналогічної думки дотримуються експерти Асоціації наукових медичних товариств Німеччини (AWMF), Товариства акушерів і гінекологів Швейцарії (SSGO), Іспанського товариства інфекційних хвороб і клінічної мікробіології (SEIMC) та Мексиканського коледжу спеціалістів із гінекології та акушерства (COMEGO) [15].

Клінічно доведена ефективність сублінгвальної вакцини MV140: терапія, яка повертає пацієнтів із рІСШ до повноцінного життя

Встановлено, що рІСШ негативно впливають на якість життя пацієнтів, знижуючи працездатність, самооцінку, а також задоволеність соціальними і сексуальними стосунками [16]. Сублінгвальна імунізація дозволяє уникнути розпаду бактерій у шлунково-кишковому тракті та індукувати інтенсивну й довготривалу відповідь у слизовій оболонці сечостатевого тракту.

Полівалентна бактеріальна цільноклітинна сублінгвальна вакцина MV140 була розроблена для профілактики ІСШ і схвалена для використання у 26 країнах. MV140 стимулює специфічну імунну відповідь, що є головним механізмом резистентності організму до бактеріальних ІСШ. Зокрема, вакцина індукує регуляторну відповідь Т-клітин шляхом підготовки дендритних клітин до утворення Th1-, Th17- і Т-клітин, що секретують інтерлейкін 10 (IL-10), а також пригнічує аномальні відповіді Th2-клітин, пов'язані з рецидивом ІСШ [17].

У систематичному огляді Nickel et al. (2020) було проаналізовано п'ять обсерваційних досліджень [18-22], які оцінювали ефективність MV140 у профілактиці рІСШ. Згідно з висновками, показники елімінації ІСШ серед жінок, які отримували вакцину, варіювали від 35 до 90% [23]. Результати європейського багаточентрового рандомізованого подвійного сліпого плацебо-контрольованого дослідження з паралельними групами, у якому 240 жінок із рІСШ отримували MV140 протягом 3 або 6 міс або плацебо протягом 6 міс у співвідношенні 1:1:1, довели ефективність та високий профіль безпеки вакцини [24]. Застосування MV140 як протягом 3 міс, так і впродовж 6 міс сприяло зменшенню кількості епізодів ІСШ із середнього значення 3,0 до 0,0. Показники елімінації ІСШ збільшилися у понад 2 рази й становили 55,7 і 58,0% у пацієнтів, які отримували MV140 протягом 3 або 6 міс відповідно, порівняно із 25,0% у групі плацебо. Крім того, у жінок, які отримували MV140, спостерігалось суттєве покращення якості життя. Ці результати підтверджують попередні дані, отримані в ході ретроспективних або неконтрольованих клінічних досліджень, проведених із сублінгвальною вакциною MV140 [18-21, 25].

Географія успішного застосування вакцини MV140 розширюється: дані першого клінічного дослідження в Північній Америці

У 2024 році у журналі CUA були опубліковані результати першого в Північній Америці дослідження клінічного досвіду застосування сублінгвальної вакцини MV140, які вказують на певний прорив у запобіганні рІСШ у жінок [26]. Учасники, включені в дослідження, повідомляли в середньому про 6,8 випадку ІСШ на рік. Переважаючими видами збудників були *E. coli* (60%), *Klebsiella spp.* (19%) та *Enterococcus spp.* (14%). Аналіз результатів показав, що частота елімінації ІСШ при прийомі MV140 протягом 9-місячного періоду спостереження становила 40,6%, а кількість випадків ІСШ після курсу MV140 зменшилася на 75,9% – з 0,58 до 0,14 на місяць. Загальна кількість ІСШ, кількість пацієнтів, які повідомили про захворювання, та його частота істотно зменшилися після застосування сублінгвальної вакцини, тоді як відсоток пацієнтів без ІСШ збільшувався впродовж кожного 3-місячного періоду спостереження. Експерти вважають, що результати цього дослідження є найбільш репрезентативними для реальної клінічної практики.

У коментарі щодо результатів дослідження Nickel et al. (2024) доцент відділення урології медичного факультету Університету Оттави (Канада) Duane Nickling зазначив, що сублінгвальна вакцина MV140 є перспективною терапевтичною опцією, яка відкриває нові можливості в лікуванні рІСШ [27]. Доведений потенціал MV140 щодо полегшення фізичного, соціального та економічного тягаря, пов'язаного з частими епізодами ІСШ, дає надію на покращення якості життя пацієнтів, а для постачальників медичних послуг стає оптимальним неантибіотичним підходом з точки зору клінічної ефективності та зменшення навантаження на систему охорони здоров'я. D. Nickling наголосив, що проведене дослідження надає додаткові докази безпечності MV140 при добрій переносимості пацієнтами. Так, протягом періоду спостереження не було зареєстровано жодних серйозних побічних ефектів, а ті з них, які вважалися пов'язаними з вакциною, були легкими та минулими. Це вказує на

сприятливий профіль безпеки сублінгвальної вакцини MV140, що робить її оптимальним варіантом для запобігання повторним епізодам ІСШ без значних ризиків побічних явищ.

MV140 як ефективний засіб проти широкого спектра уропатогенів: результати нещодавнього імунологічного експериментального дослідження

Сублінгвальна вакцина MV140 містить чотири цільноклітинні селективні інактивовані бактеріальні штами (*E. coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Enterococcus faecalis*, *Proteus vulgaris*) у більш природній для імунної системи формі, що максимізує її імуногенний потенціал. Доведено, що імунна відповідь, викликана сумішшю бактерій, є вищою, ніж відповідь на окремі штами. Незважаючи на те що штам *E. coli* (V121) у MV140 спочатку був отриманий із непатогенного штаму, вакцина MV140 запобігає виникненню рецидивів ІСШ у різних клінічних умовах [20–22, 28]. Клінічні дані свідчать про те, що MV140 забезпечує перехресний захист від штамів уропатогенної *E. coli* – UPEC, які спричиняють виникнення ІСШ.

Цього року були опубліковані перші експериментальні докази існування перехресно-реактивної імунної відповіді між MV140 та різними штамми UPEC у моделі ІСШ. P. Saz-Leal et al. (2024) оцінювали імунну відповідь, індуковану MV140 проти UTI89, прототипного штаму UPEC, який не входить до складу вакцини, та захисну дію MV140 після інфікування UTI89 в експериментальній моделі ІСШ [29]. UPEC належить до різних філогруп *E. coli*, кожна з яких характеризується численними факторами вірулентності та генами, які підвищують їхню патогенність і резистентність до антимікробної терапії з появою мультирезистентного фенотипу [30, 31].

У ході дослідження було встановлено, що імунізація слизової оболонки MV140 індукує стійкі Т-/В-клітинні відповіді та забезпечує перехресний захист проти прототипного штаму UPEC (UTI89). Перебіг інфекції оцінювали шляхом визначення бактеріального навантаження під час гострої фази (1–3 дні після інфікування). Бактеріальне навантаження було значно нижчим як у сечі, так і в сечовому міхурі мишей, імунованих MV140, порівняно з контролем (рисунок). Це свідчить про те, що вакцина MV140 забезпечує ранній захист від UPEC. Імунізація MV140

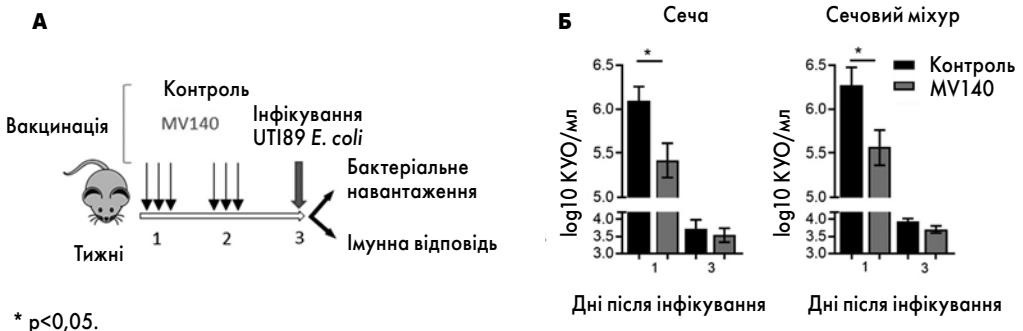


Рис. (А) Схему протоколу інтраназальної імунізації та подальшого трансуретрального інфікування уропатогенною кишковою паличкою UTI89.

(Б) Бактеріальне навантаження в сечі та сечовому міхурі у вказані моменти часу після інфікування (Saz-Leal P. et al., 2024)

призводила до значно вищих рівнів IFN- γ , IL-17 та IL-10 в організмі експериментальних тварин порівняно з контролем. Отримані результати підтверджують потенціал MV140 як ефективної вакцини проти широкого спектра штамів UPEC, асоційованих із ІСШ. Крім того, специфічні імунні відповіді, індуковані MV140, включаючи Th1/Th17 та IL-10, свідчать про високий потенціал вакцини як важливого інструменту для запобігання та лікування рецидивів ІСШ. Вважається, що Т-клітини, зокрема Th17, відіграють ключову роль у контролі інфекцій слизової оболонки, викликаних позаклітинними бактеріями [32-35].

Таким чином, учені продемонстрували, що вакцина MV140 забезпечує захист від прототипу штаму UPEC шляхом індукції перехресно-реактивної імунної відповіді. За висновками експертів, Т-клітинна відповідь, викликана MV140, може допомогти розірвати порочне коло рецидивів ІСШ [36, 37]. Автори зазначають, що отримані результати не можуть бути екстрапольовані на інші мукозальні бактеріальні вакцини проти рІСШ, що містять *E. coli*, оскільки клінічні результати їх застосування різняться з точки зору ефективності та тривалості [38]. Такі фактори, як склад бактеріальної суміші, рецептура й/або шлях уведення, значним чином впливають на індуковану імунну відповідь [39].

На фармацевтичному ринку України MV140 представлена сублінгвальною вакциною Уромуне[®]-МВ140 (Uromune[®]-MV140, Immunotek S.L., Іспанія). Уромуне[®]-МВ140 є однією з найбільш вивчених вакцин у світі з доведеною здатністю стимулювати імунну відповідь, спрямовану проти уропатогенів [18-23, 26, 40-42]. Бактеріальні штами, які входять до складу Уромуне[®]-МВ140, охоплюють 80-90% збудників ІСШ. Починаючи з 2010 року вакцина успішно застосовується у клінічній практиці в різних країнах світу, зокрема у Великій Британії, Нідерландах, Швеції, Норвегії, Іспанії, Португалії, Австралії та Новій Зеландії. Уромуне[®]-МВ140 є новітньою та найбільш раціональною стратегією запобігання повторним епізодам ІСШ, що сприяє покращенню якості життя пацієнтів і допомагає у вирішенні нагальної проблеми антибіотикорезистентності.

Література

1. Anger J., Lee U., Ackerman A.L. et al. Recurrent uncomplicated urinary tract infections in women: AUA/CUA/SUFU guideline. *J Urol.* 2019;202:282-9. doi: 10.1097/JU.000000000000296.
2. Butler C.C., Hawking M.K., Quigley A. et al. Incidence, severity, help seeking, and management of uncomplicated urinary tract infection: a population-based survey. *Br J Gen Pract.* 2015;65:e702-7. doi: 10.3399/bjgp15X686965.
3. Foxman B. Epidemiology of urinary tract infections: Incidence, morbidity, and economic costs. *Dis Mon.* 2003;49:53-70. doi: 10.1067/mda.2003.7.
4. Aydin A., Ahmed K., Zaman I., Khan M.S., Dasgupta P. Recurrent urinary tract infections in women. *Int Urogynecol J.* 2015 Jun;26(6):795-804.
5. Bryce A. et al. Global prevalence of antibiotic resistance in paediatric urinary tract infections caused by *Escherichia coli* and association with routine use of antibiotics in primary care: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 352, i939 (2016).

*Повний список літератури знаходиться в редакції.
Підготувала Дарина Чернікова*



Дж. Варгезе¹, Д.Л. Чанг², Б.Д. Мірман¹ та співавт.

¹ Відділення анестезіології лікарні Маунт-Сінай Вест/Морнінгсайд, Школа медицини імені Айкана при Маунт-Сінай, м. Нью-Йорк, США

² Відділення анестезіології, періопераційної медицини та медицини болю, лікарня Маунт-Сінай, Школа медицини імені Айкана при Маунт-Сінай, м. Нью-Йорк, США

Менеджмент гострого та хронічного болю у пацієнтів урологічного профілю

Ефективне знеболення є важливою складовою періопераційного процесу, що впливає на передопераційне обстеження, задоволеність пацієнтів та післяопераційні результати. Гострий і хронічний біль може призводити до післяопераційних ускладнень, тому координація між урологами та анестезіологами є критично важливою для поліпшення результатів лікування. Управління гострим і хронічним болем у пацієнтів урологічного профілю вимагає розуміння профілактичних і мультимодальних методів аналгезії, внутрішньоопераційних анестезіологічних підходів та післяопераційного нагляду. Хоча спектр урологічних процедур і больових синдромів є широким, кожен випадок вимагає індивідуального підходу до знеболення. У цьому огляді розглянуто менеджмент гострого і хронічного болю у різнопланових урологічних пацієнтів та надано рекомендації щодо терапевтичних підходів з точки зору уролога й анестезіолога.

Ключові слова: гострий біль, хронічний біль, хронічний простатит, синдром хронічного тазового болю, післяопераційний біль, орхіалгія, нефролітіаз, ниркова колька, аналгезія, нестероїдні протизапальні препарати, диклофенак.

Лікування гострого болю в пацієнтів урологічного профілю

Передопераційні аспекти

Опіоїдна залежність і передозування в урологічних пацієнтів

Нещодавні дослідження виявили фактори ризику опіоїдної залежності та передозування після урологічних операцій. Загалом, їх рівень є низьким і становить 0,09%, або приблизно в одного із 1111 пацієнтів протягом року після операції, що є зіставним із показниками в інших хірургічних групах. Найвищі показники опіоїдної залежності та передозування спостерігалися у пацієнтів, які перенесли операції з видалення каменів у нирках або великі втручання на нирках. Ці хворі зазвичай були молодшими (середній вік – 50 років), частіше належали до європейської або афроамериканської раси, крім того вони рідше підлягали амбулаторній хірургії. Серед значущих супутніх станів, пов'язаних із розвитком залежності та передозування, відзначали передопераційну депресію і тютюнопаління [3].

Метадон і бупренорфін

У пацієнтів урологічного профілю часто спостерігається хронічний біль до оперативного втручання, що ускладнює уникнення опіоїдних схем лікування. Метадон, як основний засіб підтримуючої терапії при опіоїдній залежності, має бути продовжений у періопераційному періоді [4]. Для операцій,

які, як очікується, спричинять мінімальний післяопераційний біль, рекомендовано продовжувати застосування бупренорфіну у тій самій дозі без додаткових опіоїдів, замість цього розглянувши можливість мультимодального знеболення. Пацієнтам, у яких операція може спричинити помірний або сильний післяопераційний біль, показаний бупренорфін – або як короткодійний опіоїд, або з поступовим припиненням його використання до операції. Такі пацієнти також мають знаходитися під пильним наглядом лікаря, який вів їх лікування бупренорфіном [6].

Передопераційні методи знеболення

Переважає більшість випадків передопераційного болю в урології пов'язані з обструкцією сечовивідних шляхів через сечокам'яну хворобу або зовнішню компресію верхніх сечовивідних шляхів. У таких пацієнтів може бути застосована консервативна терапія за допомогою нестероїдних протизапальних препаратів (НПЗП) або опіоїдів короткої дії. Швидке оперативне втручання у разі відсутності ефекту від зазначеного лікування може включати видалення обструктивного каменя за умови, що сеча не містить патогенних мікроорганізмів. Встановлення стента або перкутанної нефростоми може бути необхідним, якщо основне лікування обструкції неможливе через наявність інфекції в сечі або зовнішню компресію.

Гостра затримка сечі є ще однією значною причиною передопераційного болю і легко усувається катетеризацією або встановленням надлобкового катетера у разі непрохідності уретри. Інфільтративні злякисні новоутворення малого таза можуть уражати тазове дно або тазові нерви й часто лікуються неoad'ювантною хімотерапією, променевою терапією або хірургічною ексцизією.

Інтраопераційні аспекти

За останні кілька десятиліть спостерігається збільшення використання лапароскопічних і роботизованих технік, які покращили результати для пацієнтів при виконанні різних складних урологічних операцій [7, 8]. Хоча лапароскопічні та роботизовані операції можуть супроводжуватися меншим болем порівняно з відкритими втручаннями, хворі все одно відчувають помірний біль у місцях розрізів [9].

Існує кілька типів болю, пов'язаних із лапароскопічною та роботизованою хірургією: біль у місцях введення портів, біль, викликаний розтягненням очеревини вуглекислим газом, вісцеральний біль та іррадіюючий біль у плечі. Швидка інсуфляція очеревини вуглекислим газом спричиняє розрив кровеносних судин, травматичне розтягнення нервів і вивільнення медіаторів запалення. Залишковий газ після операції викликає біль у плечах, спині та верхній частині живота через розтягнення діафрагми та подразнення діафрагмального нерва [10]. На сьогодні запропоновано низку мультимодальних методів для зменшення післяопераційного болю та використання опіоїдів. Однією з основних стратегій є застосування регіонарних анальгетичних технік на основі місцевих анестетиків тривалої дії. Центральна або регіонарна блокада нервів знижує потребу в опіоїдах і сприяє ранньому відновленню ентєрального харчування та мобільності пацієнта [11].

ТАР-блокада

Блокада площини поперечного м'яза живота забезпечує аналгезію передньо-бічної черевної стінки. ТАР-блокада є ефективним методом контролю болю на ранніх етапах: доведено, що вона зменшує споживання опіоїдів після мініінвазивних урологічних операцій. Порівняно з іншими нейроаксіальними та аналгезивними техніками ТАР-блокада супроводжується меншою кількістю випадків гіпотензії та скороченням тривалості перебування у стаціонарі [16].

QL-блокада

Блокада квадратного м'яза попереку є ефективним аналгезивним методом, що знижує використання опіоїдів після операцій на нижній частині живота [17]. QL-блокада є новою технікою блокади нервового стовбура, яка передбачає введення місцевого анестетика у грудно-поперекову фасцію, що оточує квадратний м'яз попереку.

Нейроаксіальна анестезія

Спінальна анестезія застосовується при урологічних хірургічних втручаннях, оскільки вона дає змогу оперативно виявляти симптоми, спричинені гіпергідратацією, синдромом трансуретральної резекції передміхурової залози та перфорацією сечового міхура [20]. Спінальна анестезія зазвичай включає місцевий анестетик, наприклад гіпербаричний бупівакаїн, із/без додавання опіоїдів, таких як фентаніл, що забезпечує достатню, але короткотривалу сенсорну блокаду та надійну післяопераційну аналгезію.

Інші нервові блокади

Клубово-паховий і клубово-підчеревний нерви (L1) забезпечують чутливість шкіри лобкової ділянки і є мішенями знеболення при операціях на пахових ділянках, орхіопексіях або втручаннях на передній частині калитки. Дорсальні пенісні блокади виконуються при обрізанні, уретральних операціях, приапізмі, а також при відновленні розривів статевого члена з ураженням соромітного нерва (S2-S4), який розділяється на праві та ліві дорсальні нерви, що проходять під лобковим симфізом і простягаються нижче фасції Бакка, проводячи сенсорну іннервацію до пеніса.

Післяопераційні аспекти

Незважаючи на зростаючий інтерес до контролю болю, гострий післяопераційний біль лишається важко контрольованим [23]. Ефективний менеджмент післяопераційного болю підвищує задоволеність пацієнтів, знижує витрати на лікування, сприяє ранній мобілізації, зменшує післяопераційну захворюваність і скорочує тривалість перебування у стаціонарі [24]. Недостатній контроль гострого післяопераційного болю підвищує захворюваність і смертність, знижує якість життя та збільшує ймовірність розвитку хронічного післяопераційного болю [25].

Післяопераційна затримка сечі

Післяопераційну затримку сечі слід розглядати як один із факторів післяопераційного болю внаслідок урологічних операцій. Нелікована затримка сечі може призводити до розтягнення сечового міхура та мати негативні довгострокові наслідки для подальшої уродинаміки. Своєчасна діагностика,

як клінічна, так і за допомогою ультразвукового дослідження або катетеризації сечового міхура, якщо це показано, може запобігти ускладненням затримки сечі [28].

Управління болем при нефролітіазі

Нефролітіаз є надзвичайно поширеною проблемою в урології, яка зазвичай проявляється симптомами ниркової кольки та явною гематурією, однак деякі хворі можуть мати атипові симптоми, такі як біль у животі, біль у боці невідомої етіології, біль у яечках, нудота або часте/болісне сечовипускання [36]. Пацієнти із симптомами кольки спочатку отримують лікування, яке включає інфузійну, медикаментозну терапію для виведення каменів та знеболювальні препарати. Найпоширенішими підтримуваними засобами для контролю болю є НПЗП, включаючи кеторолак внутрішньовенно/внутрішньом'язово або диклофенак, індометацин, ібупрофен перорально.

Нещодавній систематичний огляд, у якому порівнювалася ефективність НПЗП, опіоїдів і парацетамолу у купіруванні гострої ниркової кольки, показав, що НПЗП були еквівалентними опіоїдам або парацетамолу в полегшенні гострого болю впродовж 30 хвилин, і при цьому в пацієнтів рідше виникала нудота та потреба в додатковій анальгезії [37]. НПЗП також знижують тонус гладких м'язів, що підсилює медикаментозну терапію для виведення каменів за допомогою α -блокаторів [38].

Біль після проходження каменя або хірургічного видалення каменів нирки також може бути значною проблемою. Проходження каменя може спричинити різні типи болю. Постійний набряк верхніх відділів сечовивідних шляхів та проходження згустків крові після операції або в результаті спонтанного виведення каменя можуть призводити до ниркової кольки, яка усувається за допомогою НПЗП. У рідкісних випадках для вирішення проблеми може знадобитися повторне введення стента, особливо в пацієнтів із лихоманкою. Подразнення сечового міхура або біль можуть бути полегшені за допомогою антихолінергічних препаратів, а дизурія, яка зазвичай триває короткий період, – за допомогою анестетиків, що діють у сечовивідних шляхах.

Лікування хронічного болю в пацієнтів урологічного профілю

Хронічний тазовий біль

Хронічний тазовий біль є складним і потенційно виснажливим розладом, що має неонкологічний генез і триває не менше 6 міс [39]. Він включає різні діагнози, зокрема нейропатичні симптоми, такі як парестезії, оніміння та печіння. Біль часто виникає під час сидіння, сечовипускання, дефекації та статевої активності. Фактори ініціації, такі як інфекція, рефлюкс імунних компонентів сечі, перинєальний або тазовий травматизм, викликають місцеву відповідь у вигляді запалення або нейрогенної травми.

Хронічний уrogenітальний біль у чоловіків

Найбільш поширеним клінічним урологічним больовим синдромом у чоловіків є хронічний простатит/синдром хронічного тазового болю (ХП/СХТБ), який визначається як біль або дискомфорт у ділянці таза та часто супроводжується іритативними й обструктивними симптомами нижніх сечовивідних шляхів і/або сексуальною дисфункцією.

Алгоритм лікування ХП/СХТБ є гетерогенним і нечітко визначеним, тому потребує мультидисциплінарного підходу. Крім початкової антибіотикотерапії варіанти лікування хронічного урогенітального болю у чоловіків при ХП/СХТБ включають застосування α -блокаторів із/без протизапальних препаратів, знеболювальних та нейромодуючих засобів, таких як габапентин, прегабалін і амітриптилін, а також різні інтервенційні нейромодуючі терапії, зокрема акупунктуру, електроакупунктуру, фізіотерапію тазового дна, ін'єкції в зони тригерних точок і нейроблокаду. Пацієнтам рекомендована зміна способу життя, зокрема обмежити або виключити споживання алкоголю, кофеїну й гострих страв, приймати теплі ванни щодня, здійснювати сечовипускання в максимально розслабленому стані та активно вести статеве життя. Також показані гомеопатичні засоби протизапальної дії, такі як кверцетин та екстракт бджолиного пилку. Ботокс був досліджений для лікування хронічного тазового болю, і його введення в передміхурову залозу показало значне зменшення тазового болю [46]. Окрім того, психологічна підтримка, включаючи когнітивно-поведінкову терапію, також рекомендована як важлива складова менеджменту ХП/СХТБ.

Хронічна орхіалгія

Хронічна орхіалгія визначається як біль у яєчках, що триває не менше 3 міс, як періодичного, так і постійного характеру. Іннервація яєчок, придатків яєчок і калитки здійснюється через клубово-підчеревний, клубово-пахвинний, генітофеморальний і соромітний нерви, які виходять із корінців нервів L1-L2 та S2-S4.

Ідіопатичні випадки без чіткої етіології є поширеними при хронічній орхіалгії. Однак у багатьох пацієнтів, які звертаються з хронічною орхіалгією, виявляються очевидні причини, такі як грижа або внутрішньокаліткова патологія (варикоцеле, гідроцеле, кісти або перекрут придатка яєчка). Хірургічне усунення цих утворень зазвичай веде до повного зникнення болю.

У США 1-2% з 500 тис. пацієнтів, які проходять вазектомію, будуть відчувати хронічний біль у яєчках [50], відомий як поствазектомічний больовий синдром.

Початкове консервативне лікування має включати курс протизапальних препаратів та усунення будь-яких факторів, що спричиняють біль.

Якщо під час обстеження анатомічну патологію не виявлено, консервативне лікування НПЗП може бути достатньо успішним при орхіалгії. Використання трициклічних антидепресантів або протисудомних препаратів може забезпечувати зменшення вираженості болю більш ніж на 50% [52]. Якщо консервативний підхід виявився безрезультатним, необхідно застосовувати інтервенційне лікування хронічного болю.

Інтервенційні методи лікування хронічного тазового болю

Блокада верхнього підчеревного сплетення

Верхнє підчеревне сплетення – це скупчення нервів, розташованих у ретроперитонеальному просторі на біфуркації розгалуження аорти, безпосередньо перед міжхребцевим диском L5-S1. Його блокада, за даними досліджень, зменшує тазовий біль, пов'язаний зі злякисними новоутвореннями, на 70% [54].

Блокада непарного ганглію

Непарний ганглії розташований на рівні з'єднання крижів із куприком і є найбільш каудальною частиною сакрального симпатичного ланцюга між крижово-куприковим з'єднанням та нижнім сегментом першого куприкового сегмента. Непарний ганглії часто залучений до виникнення болю в тазових і перинеальних структурах. Його блокада може бути дуже ефективною для купірування болю, що виникає із шийки матки, товстого кишечника, сечового міхура, прямої кишки та ендометрія [55].

Епідидимектомія

Хірургічне видалення придатків яєчок, або епідидимектомія, показане для полегшення хронічного болю в придатках у чоловіків. Ефективність методу в пацієнтів з рентгенологічними ознаками обструкції сім'явивідних проток після вазектомії зареєстрована на рівні 63% [60].

Блокада сім'яного канатика

Блокада сім'яного канатика може бути ефективною в пацієнтів, у яких не було досягнуто поліпшення при консервативному лікуванні хронічного болю в яєчках.

Нейроліз та абляція

У багатьох випадках інтервенційні блокади дають лише тимчасове полегшення. Для досягнення більш тривалого ефекту можна здійснювати нейроліз або нейроабляцію. Хемоденервація полягає в ін'єкції невеликої кількості етилового спирту або фенолу в таргетний нерв для блокування ноцицептивних шляхів через руйнування нервової тканини. Це зазвичай виконують на непарному ганглії та верхньому підчеревному сплетенні [65]. Пульсова радіочастотна абляція є шадним варіантом теплової радіочастотної абляції для забезпечення тривалого полегшення болю. Вона не залежить від температури і є безпечною для використання з причілом на периферичні нерви, які містять моторні волокна.

Мікрохірургічна денервація сім'яного канатика

Денервація сім'яного канатика дозволяє знизити або усунути хронічний біль у яєчках.

Отже, гострий і хронічний біль залишається одним із найбільш поширених післяопераційних ускладнень в урологічній практиці. Опіїдна епідемія, що значно ускладнила періопераційний менеджмент, зумовила необхідність ефективного контролю болю для покращення терапевтичних результатів. Мультиmodalний підхід за участю уролога, анестезіолога та фахівців із лікування болю є критично важливим для покращення нагляду за пацієнтами урологічного профілю.

Реферативний огляд підготувала Дарія Чорна

За матеріалами: Varghese J., Chang D.L., Mirman B.D., Capodice J., Shehebar M. Acute and Chronic Pain Management of the Urologic Patient. Int J Anaesth Crit Care April 09, 2024.

Довідка від редакції

Нестероїдні протизапальні препарати зарекомендували себе як невід'ємна складова успішної терапії гострого післяопераційного болю, хронічного тазового болю та асоційованих із ним симптомів у пацієнтів урологічного профілю, про що свідчать висновки як зарубіжних, так і вітчизняних досліджень. На фармацевтичному ринку України диклофенак натрію представлений, зокрема, препаратом Диклоберл® (виробництво «Берлін-Хемі», Німеччина). Випускається у формі розчину для ін'єкцій, супозиторіїв і твердих капсул пролонгованої дії (Диклоберл® ретард).

Результати клінічних досліджень показали, що ректальна форма Диклоберлу має ряд особливостей, які забезпечують ефективність, зручність і прихильність пацієнтів до лікування. Ректальний супозиторій Диклоберл® всмоктується через 30-60 хв і досягає максимальної концентрації в сироватці крові через 50 хв після введення. Діюча речовина абсорбується зовнішніми гемороїдальними венами (близько 50%), оминаючи печінку і внутрішні гемороїдальні вени. Важливо, що діюча речовина та основа супозиторіїв Диклоберл® зберігають свою форму при кімнатній температурі й не подразнюють слизову оболонку прямої кишки, а отже, не викликають спорожнення кишечника, дозволяючи диклофенаку повністю абсорбуватись у системний кровотік. Торпедоподібна форма супозиторіїв забезпечує комфортне введення у пряму кишку, підвищуючи тим самим комплаєнс. Ректальні супозиторії Диклоберл® можна комбінувати з іншими лікарськими формами для досягнення максимального знеболювального ефекту. Супозиторії слід вводити у пряму кишку якомога глибше, бажано після очищення кишечника. Початкова доза зазвичай становить 100-150 мг/добу. При невиражених симптомах, а також при тривалій терапії достатньою є доза 75-100 мг/добу. Добову дозу слід розділити на 2-3 прийоми (вона не має перевищувати 150 мг).

Перевагами твердих капсул пролонгованої дії Диклоберл® ретард є найвища швидкість розпадання капсули (порівняно з іншими капсулами з пролонгованим і модифікованим вивільненням), завдяки чому забезпечується оптимальна фармацевтична стабільність і біодоступність. Вивільнення препарату починається у дванадцятипалій кишці й відбувається впродовж тривалого часу (через 4 год вивільняється повна доза лікарської речовини), що сприяє мінімізації побічних ефектів.

Дозу Диклоберл® ретард слід підбирати індивідуально, починаючи з мінімальної ефективної, і застосовувати впродовж найкоротшого терміну. Рекомендована початкова доза диклофенаку для дорослих становить 75-150 мг/добу (1 капсула Диклоберл® ретард 100 мг) залежно від вираженості симптомів захворювання. При тривалій терапії, як правило, достатнім є застосування 1 капсули Диклоберл® ретард 100 мг/добу. Якщо симптоми захворювання найбільш виражені впродовж ночі або вранці, препарат необхідно застосовувати ввечері. Однократний прийом Диклоберл® ретард забезпечує високу прихильність пацієнтів до лікування.

С.О. Возіанов, академік НАМН України, д. мед. н., професор, директор ДУ «Інститут урології ім. академіка О.Ф. Возіанова НАМН України», завідувач кафедри урології Національного університету охорони здоров'я України ім. П.Л. Шупика, м. Київ

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

Хронічна хвороба нирок: погляд уролога та нефролога (KDIGO 2024, EAU 2024)



За матеріалами конференції

Під терміном «хронічна хвороба нирок» (ХХН) розуміють групу захворювань, які напряму або опосередковано призводять до порушення функції нирок та прогресивного зниження їхньої фільтраційної здатності. Збільшення діагностування ХХН пов'язане як зі старінням населення, так і зі зростанням частоти захворювань, які опосередковано впливають на стан нирок. Уже другий рік поспіль на платформі МедЕксперт проводиться масштабна медична подія, присвячена Всесвітньому дню нирки (World Kidney Day). За прогнозами, до 2040 року летальність від захворювань нирок може увійти до першої п'ятірки причин смертності населення планети, при цьому діагностика ХХН досі залишається на недостатньому рівні серед суміжних спеціалістів.

Ключові слова: хронічна хвороба нирок, швидкість клубочкової фільтрації, альбумінурія, креатинін, співвідношення альбумін/креатинін, цистатин С.

Тактику ведення урологічних захворювань та програми скринінгу ХХН представив академік НАМН України, директор ДУ «Інститут урології ім. академіка О.Ф. Возіанова НАМН України», завідувач кафедри урології Національного університету охорони здоров'я України ім. П.Л. Шупика, доктор медичних наук, професор **Сергій Олександрович Возіанов**.

Поширеність ХХН із різним ступенем ураження нирок зростає у всьому світі. Близько 850 млн людей (13-15%) страждають на ХХН. Спікер зазначив, що ХХН має п'ять стадій, і лише остання (швидкість клубочкової фільтрації [ШКФ] <15 мл/хв/1,73 м²) відповідає терміну «хронічна ниркова недостатність». Причому протягом останніх 10 років на 41,8% зросла кількість нових випадків термінальної стадії ниркової недостатності (ТСНН).

Згідно з оновленими Настановами Ініціативи щодо покращення глобальних результатів лікування захворювань нирок (Kidney Disease: Improving Global Outcomes – KDIGO, 2024), виділяють наступні фактори ризику ХХН:

- загальні фактори ризику – артеріальна гіпертензія (АГ), цукровий діабет (ЦД), серцево-судинні захворювання (ССЗ) (у тому числі серцева недостатність), попереднє гостре ураження нирок/гостре захворювання нирок;

- проживання у географічних регіонах із високою поширеністю ХХН – райони з ендемічною ХХН невизначеного генезу, із високою поширеністю APOI1-асоційованої нефропатії, вплив навколишнього середовища;
- сечостатеві розлади – структурне захворювання сечовивідних шляхів, рецидивуюча сечокам'яна хвороба (СКХ);
- мультисистемні захворювання/хронічні запальні стани – системний червоний вовчак (СЧВ), васкуліти, вірус імунодефіциту людини;
- професійний вплив, що сприяє розвитку ХХН – вплив кадмію, свинцю, ртуті, поліциклічних вуглеводів, пестицидів;
- сімейний анамнез або відомі генетичні варіанти, асоційовані із ХХН – ниркова недостатність, незалежно від ідентифікованої причини, спадкове захворювання нирок у результаті генетичних відхилень (полікістозна хвороба нирок, APOI1-асоційована нефропатія, синдром Альцгеймера);
- ятрогенний вплив на нирки, пов'язаний із медикаментозним лікуванням і процедурами – лікарська нефротоксичність, радіаційний нефрит;
- гестаційні стани – передчасні пологи, малий термін вагітності, преєклампсія, еклампсія.

Скринінгу щодо розвитку ХХН мають підлягати особи з АГ, ЦД або ССЗ. Програми скринінгу та лікування ХХН також слід впроваджувати в інших категорій пацієнтів високого ризику на основі супутніх захворювань, впливу навколишнього середовища або генетичних факторів ризику. Початок, частоту й припинення скринінгу ХХН визначають індивідуально з урахуванням профілів ризику патології з боку нирок і ССЗ та вподобань пацієнта.

Скринінг ХХН і стратифікація ризику мають складатися з подвійної оцінки: розрахункової ШКФ (рШКФ) і альбумінурії (співвідношення альбумін/креатинін – САК). Точна оцінка ШКФ включає вимірювання як креатиніну, так і цистатину С для первинної діагностики та визначення стадії.

Клініцисту слід проводити скринінг на наявність ХХН із визначенням рШКФ і САК у дорослих із наступними патологіями:

- ЦД;
- АГ;
- попередній епізод гострого ураження нирок;
- ССЗ (ішемічна хвороба серця, хронічна серцева недостатність, захворювання периферичних судин або судин головного мозку);
- структурна хвороба нирок;
- рецидивуюча СКХ або гіперплазія передміхурової залози;
- мультисистемні захворювання з потенційним ураженням нирок, наприклад СЧВ, подагра;
- сімейний анамнез ТСНН або спадкового захворювання нирок;
- випадкове виявлення гематурії або протеїнурії.

Необхідно пропонувати тест на наявність ХХН з оцінкою рШКФ і САК у дітей і пацієнтів молодого віку з будь-яким із наступних факторів ризику: попередній епізод гострого ураження нирок, єдина функціонуюча нирка. Варто розглянути можливість тестування на ХХН із використанням рШКФ і САК у дітей та молодих людей із будь-яким із наступних факторів ризику: низька вага при народженні (≤ 2500 г), ЦД, АГ, ССЗ, структурне захворювання нирок

або рецидивуючі ниркові конкременти, мультисистемні захворювання з потенційним ураженням нирок, наприклад СЧВ, сімейний анамнез ТСНН (ШКФ категорії G5) або спадкового захворювання нирок, випадкове виявлення гематурії або протеїнурії.

Згідно з рекомендаціями Європейської асоціації урології (EAU, 2024), захворюваність на СКХ залежить від географічних, кліматичних, етнічних, дієтичних і генетичних факторів. Ризик рецидиву в основному визначається захворюванням або розладом, що спричиняє утворення конкрементів. Показники поширеності СКХ коливаються від 1 до 20%. У країнах із високим рівнем життя, таких як Швеція, Канада або США, поширеність конкрементів у нирках помітно висока (>10%). Для деяких регіонів повідомляється про збільшення частоти СКХ на >37% за останні 20 років.

З'являються нові докази зв'язку нефролітіазу з ризиком розвитку ХХН. Урологічні захворювання є значною причиною розвитку ХХН, проте в багатьох випадках дана група патологій залишається не діагностованою та недооціненою також через нетиповий початок та повільне прогресування. ЦД та АГ є найпоширенішими причинами ХХН, але в дорослих розповсюджені й інші причини, серед яких виділяють наступні урологічні захворювання:

- міхурово-сечовідний рефлюкс, який може викликати рефлюкс-нефропатію;
- рецидивуючі інфекції сечовивідних шляхів, які можуть призводити до пієлонефриту;
- обструкція сечовивідних шляхів, яка може бути зумовлена анатомічними та функціональними змінами (міхурово-сечовідний рефлюкс, стриктура шийки сечового міхура, вроджені уретральні клапани, стеноз уретри);
- СКХ;
- злоякісні пухлини та доброякісна гіперплазія передміхурової залози;
- гіперактивний сечовий міхур, особливо у жінок.

Діагностичні критерії ХХН мають бути чітко окресленими й доступними для використання в широкого кола клініцистів. ХХН визначається як порушення структури або функції нирок, яке триває >3 міс і має негативний вплив на здоров'я. Критерії для визначення діагнозу ХХН представлені в табл. 1 (≥ 1 показник із наведених при персистенції протягом >3 міс).

Таблиця 1. Критерії ХХН

Маркери ураження нирок (≥ 1)	<ul style="list-style-type: none"> • Альбумінурія (рівень екскреції альбуміну [PEA]) >30 мг/добу, САК >30 мг/г або >3 мг/ ммоль) • Зміни осаду сечі • Персистуюча гематурія • Електролітні та інші порушення, зумовлені тубулярними розладами • Гістологічно підтверджені аномалії • Структурні аномалії, виявлені візуалізаційними методами • Наявність трансплантованої нирки
Знижена ШКФ	ШКФ <60 мл/хв/1,73 м ² (ХХН категорії 3а-5)

Шляхи запобігання розвитку ХХН, сучасні підходи до діагностики та лікування представила **завідувачка кафедри нефрології та нирковозамісної терапії Національного університету охорони здоров'я України ім. П.Л. Шупика, доктор медичних наук, професор Стелла Вікторівна Кушніренко** в доповіді «Хронічна хвороба нирок: погляд уролога та нефролога (KDIGO 2024, EAU 2024)».

ХХН визначається як порушення структури або функції нирок, що тривають протягом >3 міс і мають негативний вплив на функціонування органів та систем. Спікер акцентувала увагу на діагностичних критеріях ХХН, які дозволяють встановити діагноз при їх визначенні протягом >3 міс:

САК і рШКФ слугують маркерами ХХН та початку ренопротекції. Також у нефрології використовуються наступні формули розрахунку ШКФ:

- СКД-ЕРІ Creatinine (2009) – рШКФ на основі показників креатиніну сироватки крові (рШКФ_{cr});
- СКД-ЕРІ Creatinine-Cystatin C (2012) – рШКФ на основі показників креатиніну та цистатину С сироватки крові (рШКФ_{cr-cys});
- СКД-ЕРІ Cystatin C (2012) – рШКФ на основі показників цистатину С сироватки крові (рШКФ_{cys}).

Саме комбінована формула розрахунку ШКФ має один із найвищих ступенів доказовості. У сумнівних випадках щодо визначення функції нирок необхідно в одному зразку крові виміряти рівень креатиніну, цистатину С і розрахувати ШКФ. Спікер наголосила, що даний показник є розрахунковим, оскільки базується на концентрації речовин, які утворюються в організмі. Він може мати певні відмінності відносно виміряної ШКФ. Для діагностики альбумінурії встановлені категорії, представлені в табл. 2.

Таблиця 2. Скринінг і діагностика ХХН

Категорія	РЕА, мг/24 год	САК (приблизний еквівалент)		Терміни значення
		мг/ммоль	мг/г	
A1	<30	<3	<30	Нормальна або незначно підвищена
A2	30-300	3-30	30-300	Помірно підвищена
A3	>300	>30	>300	Виразено підвищена

Примітка. Значення A2 відповідає мікроальбумінурії, A3 – макроальбумінурії.

Настанови KDIGO 2024 року вказують на доцільність використання комбінованої формули у випадках, коли ШКФ на основі лише показника креатиніну є менш точною, оскільки безпосередньо ШКФ впливає на прийняття подальших клінічних рішень у рамках менеджменту пацієнта. Спікер представила клінічні стани і синдроми, які можуть впливати на показники ШКФ (табл. 3).

Також, згідно з рекомендаціями KDIGO 2024 року, змінилися підходи до лікування ХХН (рис. 1).

Таблиця 3. Захворювання, при яких слід проводити коригований розрахунок ШКФ

Домен	Специфічний клінічний стан	Причина зниження точності	Коментарі до оцінки ШКФ
Габітус тіла та зміни м'язової маси	Нервова анорексія	Не пов'язані з показником ШКФ зміни концентрації сироваткового креатиніну	Оцінка рШКФ _{сус} може бути доцільною, якщо немає супутніх захворювань, крім зменшення м'язової маси
	Екстремальний спорт/вправи/ бодібілдинг	Не пов'язані з показником ШКФ зміни концентрації сироваткового креатиніну	Оцінка рШКФ _{сус} може бути доцільною, якщо збільшення м'язової маси є єдиним відхиленням
	Ампутація нижньої кінцівки вище коліна	Не пов'язані з показником ШКФ зміни концентрації сироваткового креатиніну	Оцінка рШКФ _{сус} може бути доцільною у пацієнтів без інших супутніх захворювань. Запропонуйте тест на визначення рШКФ _{ср-сус} у пацієнтів із супутніми захворюваннями
	Травма спинного мозку з паралегією/ парализом або квадриплегією/ квадрипарезом	Не пов'язані з показником ШКФ зміни концентрації сироваткового креатиніну	Оцінка рШКФ _{сус} може бути доцільною у пацієнтів без інших супутніх захворювань. Запропонуйте тест на визначення рШКФ _{ср-сус} у пацієнтів із супутніми захворюваннями
	III ступінь ожиріння (індекс маси тіла >40 кг/м ²)	Не пов'язані з показником ШКФ зміни концентрації сироваткового креатиніну і цистатину С	Оцінка рШКФ _{ср-сус} виявилася найточнішою

На першому етапі розглядають нефармакологічні методи ренопротекції: дієта, фізична активність, припинення тютюнопаління та контроль ваги. На другому етапі рекомендовано призначення інгібіторів натрійзалежного котранспортера глюкози 2-го типу (іНЗКТГ-2) в осіб із ШКФ >20 мл/хв/1,73 м² до проведення діалізу. Також усі пацієнти із ХХН потребують призначення блокаторів ренін-ангіотензинової системи в максимально переносимих дозах. Застосування іНЗКТГ-2 є новим, сучасним і потужним кроком у проведенні консервативного лікування ХХН. Препарати даної групи зменшують реабсорбцію натрію у проксимальних канальцях і підсилюють його надходження в ділянку щільної плями. Це сприяє відновленню зворотного зв'язку між канальцями та клубочками, модулює приносні артеріоли до належного тону, зменшує внутрішньоклубочковий тиск і покращує клубочкову фільтрацію.

Призначення іНЗКТГ-2 перешкоджає як запаленню, так і фіброзу: у клінічних дослідженнях встановлено зниження концентрацій маркерів фіброзу (фібронектин 1, матриксна металопротеїназа 7) і запалення (інтерлейкін 6, рецептор фактора некрозу пухлини 1 [TNF-R1]) у плазмі крові (Heerspink H.J.L. et al., 2019).

Сприятливі ефекти іНЗКТГ-2 можуть бути опосередковані зниженням центральної гіперактивності симпатичної нервової системи та інтраренальної активації ренін-ангіотензин-альдостеронової системи. Терапія іНЗКТГ-2 може

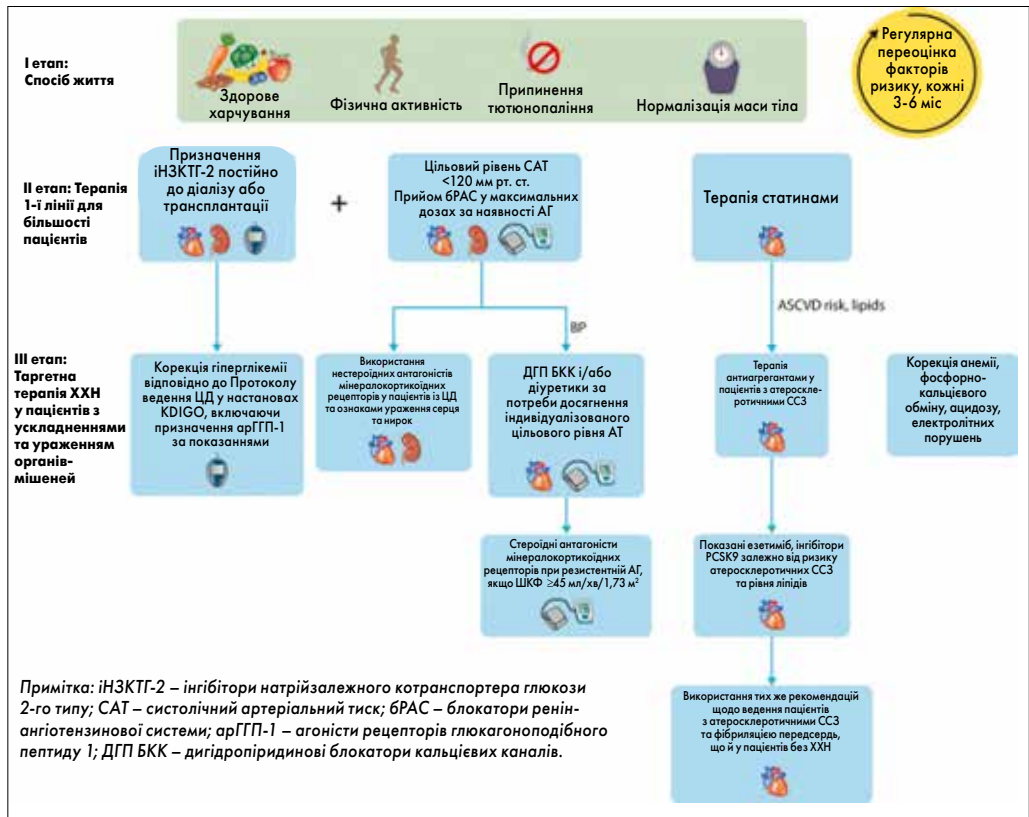


Рис. 1. Етапи менеджменту пацієнтів із ХХН

зменшувати нервову стимуляцію нирок і пригнічувати механізми, опосередковані центральними рефlekсами. На моделях ЦД терапія дапагліфлозином сприяла значному зниженню рівня ангіотензину II та ангіотензиногену в сечі.

Вагоме подвійне сліпе рандомізоване клінічне дослідження DAPA-CKD (Wheeler D.C. et al., 2020) за участю понад 4 тис. пацієнтів показало значне покращення стану при додатковому призначенні дапагліфлозину 10 мг на додаток до стандартної терапії при наступних патологіях:

- діабетична нефропатія;
- ішемічна/гіпертонічна нефропатія;
- хронічний гломерулонефрит (IgA-нефропатія, фокальний сегментарний гломерулосклероз, мембранозна нефропатія, хвороба мінімальних змін);
- хронічний пієлонефрит, хронічний інтерстиціальний нефрит;
- обструктивна нефропатія;
- стеноз ниркової артерії.

Професор С.В. Кушніренко зауважила, що близько 30% учасників дослідження були пацієнтами урологічного профілю. Проте для ефективної рено- та кардіопротекції монопризначення дапагліфлозину недостатньо. Хворі на ХХН при застосуванні іНЗКТГ-2 потребують комплексної терапії з інгібіторами ангіотензинперетворювального ферменту або рецепторів ангіотензину II (сартанів). Таке лікування

у вищевказаному дослідженні показало зниження частоти розвитку ТСНН на 39%; стійке зниження рШКФ $>50\%$, зниження ниркової або серцево-судинної смертності; спостерігалось також зниження на 36% ТСНН; на 29% – серцево-судинної смертності та госпіталізації з приводу серцевої недостатності. Загальна смертність у таких хворих скоротилася майже втричі.

Дослідження DAPA-СКД доповнює дані доказовості для дапагліфлозину в запобіганні серцевій недостатності та прогресуванню ниркової недостатності в дослідженні DECLARE. Дапагліфлозин добре переносився при лікуванні ХХН у пацієнтів із ЦД 2-го типу та без ЦД, а отримані дані підтверджують відомий профіль безпеки іНЗКТГ-2. Крім того, дапагліфлозин впливав на зниження онкологічного ризику в пацієнтів із ХХН (Heerspink H.J.L. et al., 2021). До додаткових ефектів дапагліфлозину відносять зниження рівня сечової кислоти вже через 1 міс терапії. Також дослідження DAPA-СКД продемонструвало, що дапагліфлозин забезпечує нефропротекцію та зниження ризику смерті в діалітичних пацієнтів із ХХН.

Мультидисциплінарна допомога хворим із ХХН може сприяти виявленню потенційних урологічних захворювань, пов'язаних із патологією нирок, покращенню стандартів лікування та клінічних результатів. Спікер представила умовну «піраміду», яка відображає ризик розвитку ТСНН залежно від стадії ХХН, діагностованої на різних рівнях надання медичної допомоги перед початком спеціалізованого лікування (рис. 2).

Серед нових положень Настанови KDIGO 2024 року спікер відзначила рекомендацію, згідно з якою клініцистам варто враховувати не лише ШКФ, а й ризик формування ниркової недостатності. Важливим є визначення ризику для первинної

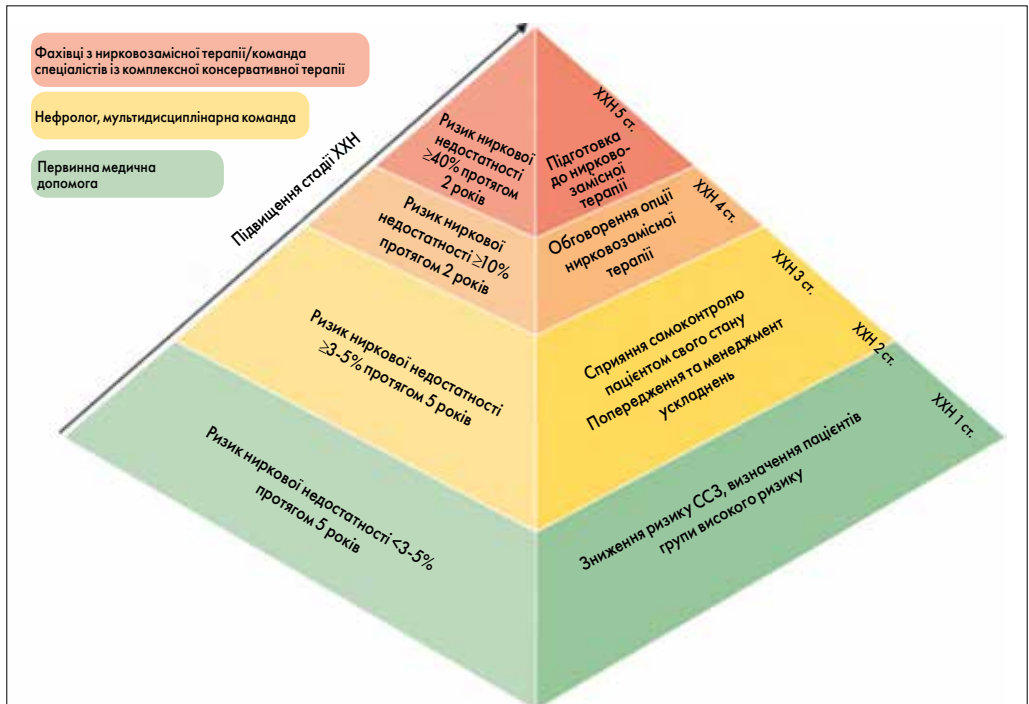


Рис. 2. Оптимальна модель менеджменту ХХН

ланки медичної допомоги, а також суміжних із нефрологами спеціалістів: урологів, кардіологів, ендокринологів, ревматологів. За умови отримання пацієнтами із ХХН спеціалізованої допомоги на початкових етапах розвитку захворювання (ШКФ >90 мл/хв/1,73 м²) ризик формування ТСНН становить $<3-5\%$ у найближчі 5 років; натомість за наявності ШКФ <30 мл/хв/1,73 м² необхідність у проведенні нирковозамісної терапії збільшується у $\geq 10\%$ пацієнтів протягом наступних двох років. Мультидисциплінарна допомога пацієнтам із ХХН може сприяти виявленню потенційних нефрологічних та урологічних захворювань, пов'язаних із виникненням нефросклерозу та прогресуванням ниркової недостатності.

Отже, діагностика ХХН передбачає проведення детального обстеження пацієнтів із груп ризику з установленим діагнозом ХХН за допомогою показника ШКФ та категорії альбумінурії (САК). Настанови KDIGO (2024) значно допомагають клініцистам в оцінці та визначенні тактики ведення пацієнтів із ХХН. Будь-яка зміна показника ШКФ має бути вчасно оцінена з метою диференціальної діагностики гострого захворювання/гострого ураження нирок і ХХН, проведення ефективної ранньої ренопротекції та запобігання нефросклерозу.

Підготувала Катерина Пашинська

Новий препарат для хворих на рак передміхурової залози проходить клінічні випробування

Відповідно до дослідження, опублікованого в журналі *Clinical Cancer Research*, рак передміхурової залози (РПЗ), що став стійким до гормональної терапії, можна лікувати за допомогою нового препарату, який зараз проходить клінічні випробування. Учені з Інституту дослідження раку в Лондоні показали, що препарат NXP800, створений в інституті, уповільнює ріст пухлинних клітин, у тому числі стійких до гормональної терапії ензалутамідом. Хоча гормональна терапія, наприклад препарати ензалутамід і абіратерон, щороку рятує життя тисяч чоловіків із РПЗ, більшість пацієнтів із часом стають резистентними до цих засобів.

Препарат NXP800 працює в інноваційний спосіб, оскільки його дія націлена на шлях фактора теплового шоку 1 (HSF1) – «головного перемикача» у клітинах, який сприяє росту ракових клітин і захищає їх від імунної системи людини. Цей шлях контролює продукування білків теплового шоку, які допомагають захистити ракову клітину за стресових умов. Попередні експерименти показали, що виживаність пацієнтів із більшою кількістю цих білків становила 22 місяці порівняно із 33,5 місяця у чоловіків із меншою кількістю білків. Наступні дослідження підтвердили, що РПЗ із більшою кількістю білків теплового шоку краще виживає в організмі й важче піддається лікуванню.

Учені виявили, що NXP800 уповільнює ріст РПЗ, навіть клітин, які були стійкі до гормональної терапії ензалутамідом. У мишей із резистентним РПЗ NXP800 значно сповільнював ріст пухлини. Без застосування препарату 100% пухлин збільшилися вдвічі за 38 днів, натомість як на фоні лікування ним лише 37,5% пухлин досягли такого розміру за цей час.

Управління із санітарного контролю за якістю харчових продуктів і медикаментів США (FDA) присвоїло NXP800 статус перспективного препарату для лікування раку яєчників, фаллопієвих труб і черевної порожнини.

Джерело: <https://aacrjournals.org/clincancerres/article/doi/10.1158/1078-0432.CCR-24-2386/750830/NXP800-activates-the-unfolded-protein-response>

Тестостерон-замісна терапія у чоловіків старшого віку

Огляд сучасних міжнародних настанов

Пізній гіпогонадізм (ПГ) характеризується низькими концентраціями тестостерону та відповідними клінічними проявами за відсутності органічних захворювань у літніх чоловіків. Ця патологія пов'язана з метаболічним синдромом, зниженням мінеральної щільності кісткової тканини (МЩКТ) і підвищеним ризиком серцево-судинної захворюваності та смертності. Хоча тестостерон-замісна терапія (ТЗТ) усуває більшість із цих станів у молодих чоловіків із гіпогонадізмом, її співвідношення «ризик/користь» у чоловіків старшого віку є суперечливим. Пропонуємо до вашої уваги огляд сучасних підходів щодо менеджменту ПГ, зокрема діагностики цього стану, показань і протипоказань до ТЗТ, а також особливостей її застосування та моніторингу.

Ключові слова: пізній гіпогонадізм, тестостерон-замісна терапія, загальний тестостерон, вільний тестостерон, мінеральна щільність кісткової тканини, метаболічний синдром, цукровий діабет, симптоми нижніх сечових шляхів, еректильна дисфункція.

ПГ – це клінічний стан, при якому дефіцит тестостерону у чоловіків старшого віку пов'язаний із клінічними симптомами за відсутності органічних захворювань, які порушують функцію гіпоталамо-гіпофізарно-гонадної осі. За даними досліджень, поширеність цього стану коливається від 2,1 до 12,3% (Wu F.C. et al., 2010). ПГ супроводжується симптомами, які можуть негативно впливати на якість життя чоловіків, такими як сексуальна дисфункція, знижені енергія та фізична активність. Крім того, ПГ асоціюється з метаболічним синдромом, зменшенням МЩКТ, а також із підвищеним ризиком серцево-судинної захворюваності та смерті (Corona G. et al., 2018; Sesti F. et al., 2020). ТЗТ демонструє здатність усувати більшість із цих станів у чоловіків із гіпогонадізмом усіх вікових груп (рис. 1), але якщо в осіб молодшого віку співвідношення ризику та користі ТЗТ є зрозумілим, то в літніх пацієнтів воно залишається невизначеним (Snyder P.J. et al., 2016).

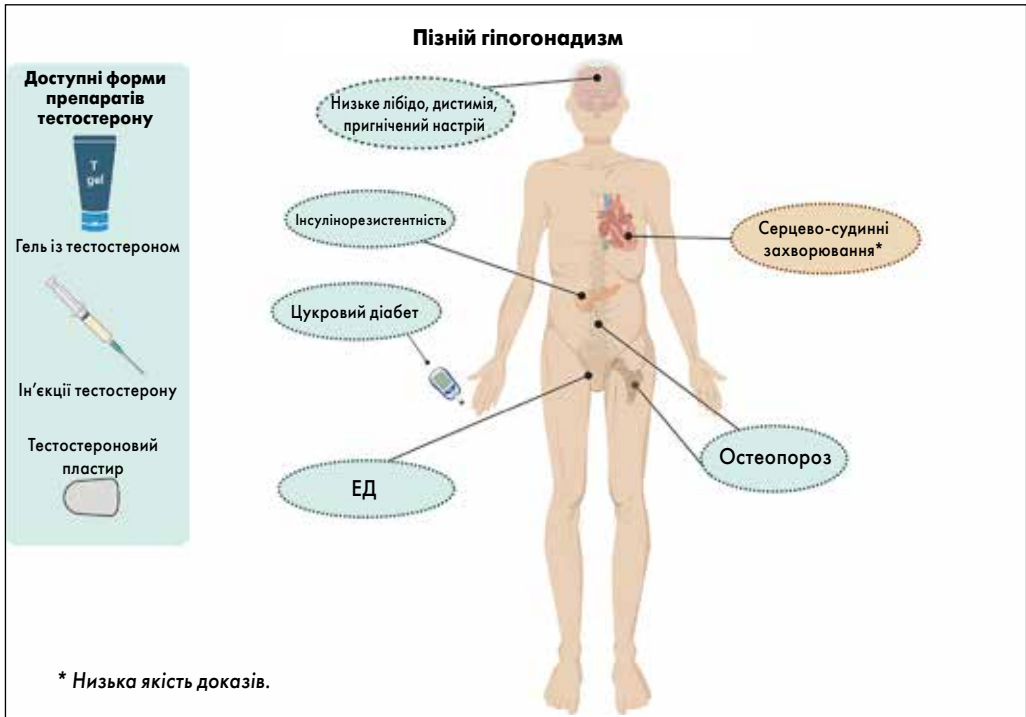


Рис. 1. Супутні захворювання, пов'язані з ПГ: зеленими колами позначено ускладнення, при яких ТЗТ продемонструвала позитивний ефект; помаранчеве коло вказує на ділянки невизначеності

Діагностика гіпогонадизму Встановлення діагнозу

Відповідно до настанови Європейського товариства менопаузи й андропаузи (EMAS, 2023) гіпогонадизм у чоловіків старшого віку (>65 років) слід діагностувати за наявності низького рівня тестостерону, якщо це супроводжується відповідними симптомами, особливо сексуальними (зниження лібідо, зменшення спонтанних ерекцій, еректильна дисфункція [ЕД]) (Kanakis G.A. et al., 2023). Рутинне обстеження всіх чоловіків старшого віку на низький рівень тестостерону недоцільне. Клінічні опитувальники не рекомендовано використовувати для діагностики гіпогонадизму.

Біохімічна діагностика та вимірювання рівня тестостерону

Донедавна спостерігалася значна варіативність вимірювань рівня загального тестостерону (ЗТ) як у межах однієї, так і між різними лабораторіями, що ускладнювало точну інтерпретацію результатів (Kanakis G.A. et al., 2019). Рідинна хроматографія – маспектрометрія є золотим стандартом, хоча цей метод дороговартісний і трудомісткий. У випадках зміненого рівня глобуліну, що зв'язує статеві гормони (ГЗСГ), рекомендовано підтвердити результати вимірюванням показника вільного тестостерону (ВТ) (таблиця) (EMAS, 2023).

Таблиця. Зміни рівня ГЗСГ при фізіологічних станах та захворюваннях

Збільшення концентрації ГЗСГ	<ul style="list-style-type: none"> - Старіння - Анорексія - Гіпертиреоз - Недостатність гормону росту - Захворювання печінки - ВІЛ - Високі рівні естрогенів - Протисудомні препарати
Зниження концентрації ГЗСГ	<ul style="list-style-type: none"> - Ожиріння - Інсулінорезистентність/ЦД-2 - Гіпотиреоз - Надлишок гормону росту - Нефротичний синдром - Екзогенні андрогени/анаболічні стероїди - Прогестини - Глюкокортикоїди
Примітки: ВІЛ – вірус імунодефіциту людини; ЦД-2 – цукровий діабет 2-го типу.	

Біохімічна діагностика гіпогонадізму має ґрунтуватися на стандартизованих рівнях ЗТ у зразках крові, взятих вранці (із 7 по 11 годину) натщесерце. Забір крові не слід проводити за гострих стресових ситуацій, при цьому аномальні результати потрібно підтвердити наступного дня.

Гіпогонадізм ймовірний, коли рівень ЗТ становить <8 нмоль/л (231 нг/дл), тоді як ЗТ >12 нмоль/л (345 нг/дл) зазвичай виключає цей діагноз. Для рівнів 8-12 нмоль/л рекомендована оцінка ВТ (за допомогою еквівалентного показника або розрахункових значень [рВТ]). Показник ВТ також слід використовувати у пацієнтів із захворюваннями, що впливають на секрецію ГЗСГ.

Диференціальна діагностика гіпогонадізму

Виявлення низьких концентрацій тестостерону потребує подальших досліджень для діагностики можливих органічних причин гіпогонадізму та локалізації розладу на рівні гіпоталамо-гіпофізарно-гонадної осі. Визначення рівня лютеїнізуючого гормону (ЛГ) має вирішальне значення, оскільки дозволяє віддиференціювати дисфункцію яєчок (первинний гіпогонадізм – підвищений рівень ЛГ) від гіпоталамо-гіпофізарних розладів (вторинний гіпогонадізм – низький або невідповідно низьконормальний рівень ЛГ) (Kanakis G.A. et al., 2023).

Після встановлення гіпогонадізму наступним кроком для диференціації між первинним та вторинним гіпогонадізмом є оцінка рівня ЛГ. При первинному гіпогонадізмі можна розглянути можливість каріотипування для виключення синдрому Клайнфельтера. При вторинному гіпогонадізмі, особливо за наявності дуже низьких концентрацій ЗТ (<6 нмоль/л, <175 нг/дл) та супутніх ознак і симптомів пухлини ділянки турецького сідла й/або інших дефіцитів гіпофізарних гормонів, обстеження слід завершити магнітно-резонансною томографією ділянки турецького сідла. Якщо органічного захворювання не виявлено, наявний стан слід розглядати як функціональний гіпогонадізм.

Алгоритм діагностування ПГ та вибору стратегії лікування, розроблений фахівцями EMAS, представлено на рис. 2 (Kanakis G.A. et al., 2023).

ПРОСТИЙ І ФІЗІОЛОГІЧНИЙ* СПОСІБ ВІДНОВЛЕННЯ НОРМАЛЬНОГО РІВНЯ ТЕСТОСТЕРОНУ**

- 1 Г ГЕЛЮ МІСТИТЬ 16,2 МГ ТЕСТОСТЕРОНУ
- КОЖНЕ НАТИСКАННЯ ПОМПИ ДОСТАВЛЯЄ 1,25 Г ГЕЛЮ – 20,25 МГ ТЕСТОСТЕРОНУ
- **РЕКОМЕНДОВАНА ДОЗА – 2,5 Г ГЕЛЮ 1 РАЗ НА ДОБУ,** ЩО ВІДПОВІДАЄ **ДВОМ НАТИСКАННЯМ ПОМПИ** (40,5 МГ ТЕСТОСТЕРОНУ)

1 НАТИСКАННЯ 1,25 Г ГЕЛЮ



20,25 МГ ТЕСТОСТЕРОНУ

КІЛЬКІСТЬ НАТИСКАНЬ	КІЛЬКІСТЬ ГЕЛЮ	КІЛЬКІСТЬ ТЕСТОСТЕРОНУ, ЩО НАНОСИТЬСЯ НА ШКІРУ (МГ)
1	1,25	20,25
2	2,5	40,5
3	3,75	60,75
4	5,0	81,00

АНДРОЖЕЛЬ® – СВІТОВИЙ ЛІДЕР СЕРЕД ТРАНСДЕРМАЛЬНИХ ПРОДУКТІВ ТЕСТОСТЕРОНУ***

Гель для зовнішнього застосування.

Основні фізико хімічні властивості прозорий або злегка опалесцюючий безбарвний гель із спиртовим запахом.

ПОКАЗАННЯ:

Замісна гормональна терапія тестостероном у дорослих чоловіків з гіпогонадизмом, якщо його дефіцит підтверджений клінічним перебігом і лабораторними тестами.

ПРОТИПОКАЗАННЯ:

Діагнований або підозрюваний рак передміхурової залози або рак грудних залоз. Підвищена чутливість до тестостерону або до будь-якого іншого компонента препарату.

СПОСІБ ЗАСТОСУВАННЯ ТА ДОЗИ:

Рекомендована доза становить 2 натискання дозуючого пристрою (40,5 мг тестостерону) 1 раз на добу, бажано в один і той же самий час, вранці. Добова доза може регулюватися лікарем індивідуально для кожного пацієнта залежно від клінічного ефекту і результатів лабораторного контролю, але не має перевищувати 4 натискання дозуючого пристрою (81 мг тестостерону) на добу.

Гель слід наносити пацієнтам самостійно на чисту, суху, здорову шкіру на обох плечах та верхніх частинах рук.

Гель слід наносити легкими рухами, розмазуючи його по шкірі тонким шаром. Гель не слід втирати у шкіру. Дати висохнути протягом принаймні 3–5 хвилин, перш ніж одягатися. Після нанесення гелю вимити руки водою з милом та прикрити місце нанесення одягом після того, як гель висохне.

СКЛАД:

testosterone; гель для зовнішнього застосування. 1 г гелю містить тестостерону 16,2 мг; допоміжні речовини: ізопропілмірістат, етанол 96%, карбомер (карбопол 980), натрію. гідроксид 0,1 N, вода очищена.



АНДРОЖЕЛЬ

Тестостерон
Гель для зовнішнього
застосування
16,2 мг/г

BESINS
HEALTHCARE
By your side, for life

* Bruno Lunenfeld&Michael Oettel. Therapeutic potential of testosterone gels. Aging Health 2009; 5 (2): 227-245

** У чоловіків із підтвердженим гіпогонадизмом.

*** Based on internal analysis by Besins Healthcare Monaco using data from the following source: IQVIA MIDAS® Quarterly Volume and Value Sales data (in Units, Counting Units and LEU MNF (i.e. Euro fixed quarter exchange rate)) for the time period MAT Q3 2024 for 59 countries for Molecule : TESTOSTERONE, Transdermal: NFC123 IVP, JGP, JSA, JTA, JVA, JVN, JVP, JWN, MSA, MTA, MVA, reflecting estimates of real-world activity. Copyright IQVIA. All rights reserved. Countries: ARGENTINA, AUSTRALIA, AUSTRIA, BANGLADESH, BELGIUM, BRAZIL, CANADA, CENTRAL AMERICA, CHILE, COLOMBIA, CROATIA, CZECH REPUBLIC, ECUADOR, ESTONIA, FINLAND, FRANCE, GERMANY, GREECE, HONG KONG, HUNGARY, INDIA, INDONESIA, IRELAND, ITALY, KAZAKHSTAN, KOREA, LATVIA, LEBANON, LITHUANIA, LUXEMBOURG, MALAYSIA, MEXICO, NETHERLANDS, NEW ZEALAND, NORWAY, PAKISTAN, PERU, POLAND, PORTUGAL, PUERTO RICO, ROMANIA, RUSSIA, SERBIA, SINGAPORE, SLOVAKIA, SLOVENIA, SOUTH AFRICA, SPAIN, SWEDEN, SWITZERLAND, TAIWAN, THAILAND, TURKEY, UK, URUGUAY, US, VENEZUELA, VIETNAM & WEST AFRICA

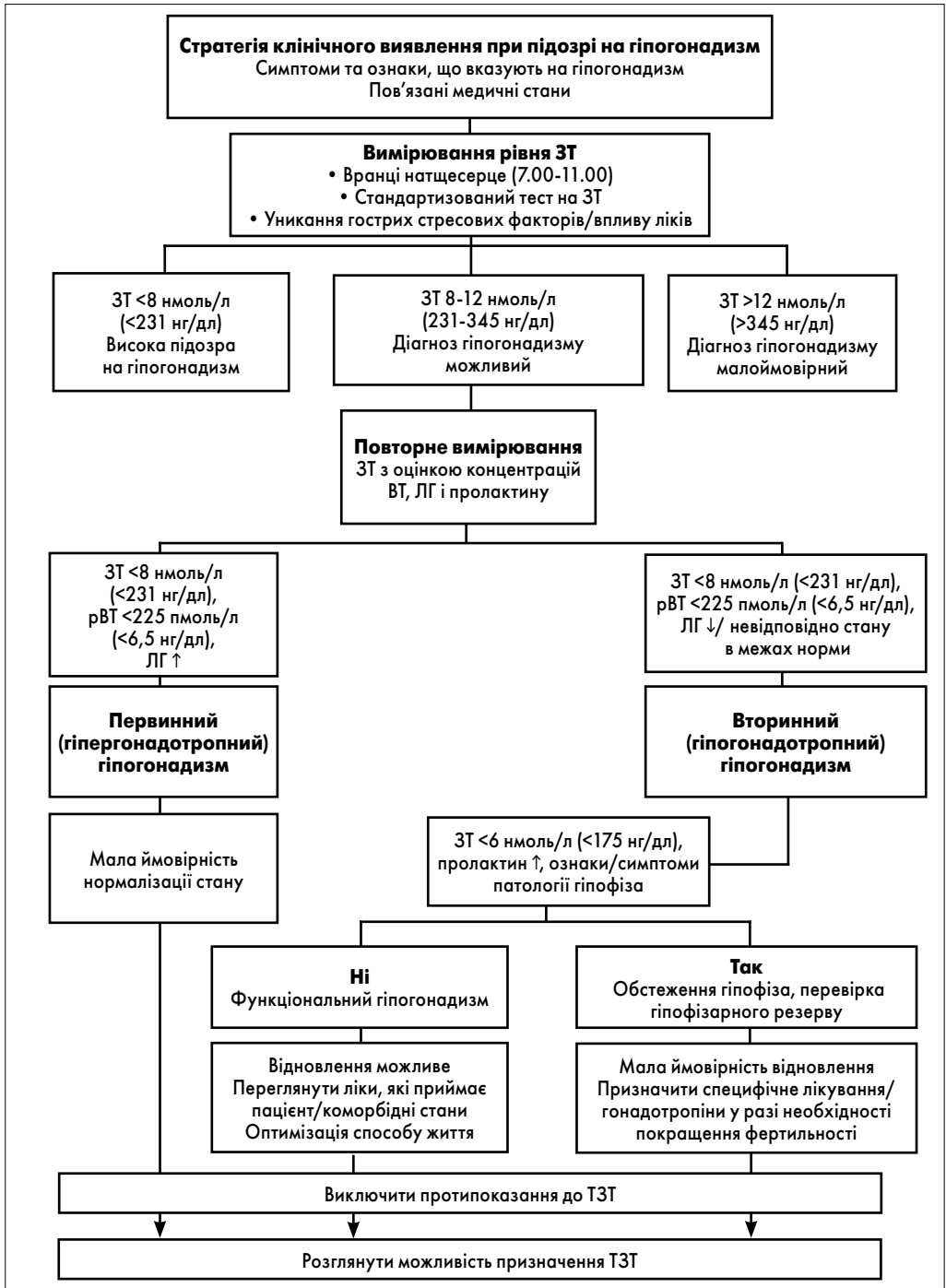


Рис. 2. Алгоритм діагностики та прийняття рішення щодо лікування гіпогонадізму у чоловіків старшого віку (EMAS, 2023)

Тестостерон-замісна терапія

В настановах EMAS вказано, що ТЗТ у чоловіків старшого віку слід розглядати лише після чіткого визначення її цілей відповідно до симптомів, ретельної оцінки супутніх захворювань і пояснення потенційних ризиків, пов'язаних із недостатньо вивченою довгостроковою безпекою такого лікування.

Аналогічним є твердження експертів Європейської асоціації урології (EAU):

- Пацієнти мають бути повністю проінформовані про очікувані переваги ТЗТ і наслідки застосування різних препаратів тестостерону до спільного прийняття рішення про початок терапії (сильна рекомендація) (Salonia A. et al., 2023).

Сексуальна функція та ТЗТ

ТЗТ слід пропонувати чоловікам старшого віку зі скаргами на сексуальні розлади для покращення лібідо та оргазмічної функції. Очікується, що ТЗТ сприяє лікуванню ЕД у чоловіків із тяжким гіпогонадизмом (ЗТ <8 нмоль/л) та легкою ЕД (оцінка за шкалою Міжнародного індексу еректильної функції [IIEEF] ≥ 22 бали) (EMAS, 2023). У чоловіків із легким гіпогонадизмом (ЗТ 8-12 нмоль/л) і/або тяжкою ЕД (оцінка за IIEEF <22 балів) перед проведенням ТЗТ слід спробувати загальноприйняті методи лікування ЕД, наприклад призначення інгібіторів фосфодіестерази 5-го типу.

Ожиріння, метаболічний синдром та терапія тестостероном

Дані свідчать про сприятливий вплив ТЗТ на інсулінорезистентність і склад тіла в пацієнтів із ЦД-2 та ожирінням, але розбіжності щодо її ефективності відносно глікованого гемоглобіну не підтримують її широке застосування в якості монотерапії ЦД.

ТЗТ слід розглядати в пацієнтів із гіпогонадизмом (ЗТ <12 нмоль/л) і тяжкою інсулінорезистентністю або ЦД-2 поряд із супутньою програмою модифікації способу життя та стандартним медичним наглядом (EMAS, 2023).

Здоров'я кісток та ТЗТ

Чоловіки з гіпогонадизмом мають проходити скринінг на остеопороз.

ТЗТ рекомендована для запобігання втраті кісткової маси та підтримки її пікового значення, що покращує МЩКТ і структуру кісток (EMAS, 2023).

Даний ефект більш виражений у поперековому відділі хребта у чоловіків із низькими концентраціями тестостерону, а також, зокрема, за наявності остеопенії/остеопорозу на початковому етапі. Однак наявні дані не підтримують позитивний вплив ТЗТ на зменшення частоти переломів; тому в пацієнтів із гіпогонадизмом і високим ризиком переломів ТЗТ має призначатися як доповнення до стандартного лікування остеопорозу.

Якість життя, настрої та ТЗТ

ТЗТ можна запропонувати чоловікам із гіпогонадизмом, у яких спостерігаються постійні легкі депресивні розлади й/або низька суб'єктивна оцінка якості життя; однак, коли діагностується великий депресивний розлад, ТЗТ слід призначати лише як додаткове лікування до антидепресантів (EMAS, 2023).

Фізична працездатність та фізичні/когнітивні функції

Через відсутність достатніх даних, що підтверджують її ефективність, ТЗТ не слід застосовувати у чоловіків старшого віку з гіпогонадізмом для покращення фізичної працездатності та фізичної/когнітивної функції або для профілактики зниження когнітивних здібностей (EMAS, 2023).

Протипоказання до призначення ТЗТ

Відповідно до настанов EAU, ТЗТ у чоловіків із гіпогонадізмом протипоказана в наступних випадках (Salonia A. et al., 2023):

Абсолютні протипоказання:

- місцево-поширений або метастатичний рак передміхурової залози (РПЗ);
- рак грудної залози;
- чоловіки, які планують зачаття найближчим часом;
- гематокрит >54%;
- неконтрольована або погано контрольована застійна серцева недостатність.

Відносні протипоказання:

- показник за Міжнародною шкалою оцінки простатичних симптомів [IPSS] >19 балів;
- базовий гематокрит 48-50%;
- венозна тромбоемболія в сімейному анамнезі.

Експерти EMAS рекомендують перед початком ТЗТ провести пальцеве ректальне дослідження (ПРД) та вимірювання рівня простат-специфічного антигена (ПСА) для виключення РПЗ. У пацієнтів з аномальними результатами ПРД та рівнем ПСА >4 нг/мл слід провести додаткове урологічне обстеження. Чоловіки з нещодавнім анамнезом (<4 міс) інфаркту міокарда або інсульту також мають бути виключені з кандидатів на отримання ТЗТ. Гематокрит слід виміряти перед початком ТЗТ, і якщо він перевищує нормальний діапазон, терапію слід відкласти до його нормалізації.

Особливості призначення та проведення ТЗТ

В настановах EAU зазначено, що метою ТЗТ є відновлення фізіологічних рівнів тестостерону у плазмі, що відповідають середньо-нормальним значенням для молодих чоловіків (Salonia A. et al., 2023). Відповідно до актуальних клінічних рекомендацій США (Американська урологічна асоціація) та Канади (Канадська урологічна асоціація), цільові рівні ЗТ на фоні проведення ТЗТ мають перебувати в діапазоні 14,0-17,0 та 15,6-20,0 нмоль/л відповідно (Carolyn A. et al., 2019; Grober E.D. et al., 2021).

На сьогодні доступні оральні, трансдермальні (гель або пластир), трансмукозні (трансбукальні або назальні) та ін'єкційні форми тестостерону. Щодо ефективності ТЗТ, нещодавні систематичні огляди та мережеві метааналізи не продемонстрували явної переваги жодного із продуктів, окрім того, що оральні форми поступаються ін'єкційним за здатністю покращувати лібідо (Diem S.J. et al., 2020). Більш старі метильовані оральні сполуки мають токсичний вплив на печінку. Оральні естерифіковані препарати, хоча й не мають таких побічних ефектів, є непрактичними, оскільки їх потрібно приймати кілька разів на день й одночасно з їжею через їхню ліпофільну природу (Rastrelli G. et al., 2018).

Нещодавно протестована у клінічному дослідженні III фази нова оральна форма тестостерону ундеканоату показала здатність відновлювати рівні тестостерону у чоловіків із гіпогонадізмом при прийомі кожні 12 год разом із їжею (Swerdlow R.S. et al., 2020); однак виявлене на фоні ТЗТ підвищення систолічного артеріального тиску призвело до відтермінування затвердження цієї нової форми тестостерону ундеканоату для призначення у чоловіків старшого віку з ПГ.

Ін'єкційні естери тестостерону середньої та тривалої дії (тестостерону енантат і тестостерону ундеканоат) є одними з популярних варіантів для ТЗТ завдяки їхній зручності; однак їх застосування пов'язане з частішим розвитком еритроцитозу (особливо тестостерону енантат), що може збільшувати кардіоваскулярні ризики у чоловіків старшого віку (Pastuszak A.W. et al., 2015).

Також доступні форми тестостерону тривалої дії у вигляді підшкірно імплантованих пелет, які можуть діяти до 6 місяців. Проте їх використання вимагає проведення хірургічного розрізу, і наразі вони доступні серед європейських країн тільки у Великій Британії (Jayasena C.N. et al., 2022).

Трансдермальні препарати, зокрема гелі короткої дії, характеризуються меншою частотою серйозних побічних ефектів і вирізняються можливістю швидкої елімінації з організму за необхідності. Назальні та букальні лікарські засоби можуть викликати місцеві подразнення й наразі не доступні в Європі (Rogol A.D. et al., 2016).

У настанові EAU 2023 року щодо ведення пацієнтів із гіпогонадізмом призначення ТЗТ рекомендовано розпочинати із трансдермального гелю тестостерону, а не більш тривало діючих форм, щоб скоригувати або припинити терапію у випадку небажаних явищ (Salonia A. et al., 2023). Завдяки короткій дії гелю тестостерону його вплив може бути швидко припинений у разі появи побічних ефектів, таких як надмірне підвищення гематокриту або ПСА (Ohlander S. et al., 2018).

Аналогічну позицію висловлюють експерти EMAS, які вказують, що «при проведенні ТЗТ у чоловіків старшого віку засобами вибору мають бути препарати для трансдермального застосування короткої дії, оскільки вони не метаболізуються в печінці, супроводжуються меншою кількістю ускладнень, зокрема поліцитемії; крім того, у разі необхідності їх застосування можна швидко припинити» (Kanakis G.A. et al., 2023).

Ін'єкційні форми тестостерону можуть бути розглянуті, якщо трансдермальна ТЗТ була корисною і безпечною в конкретного пацієнта. У випадках, що вказують на функціональний гіпогонадізм, доцільно рекомендувати усунення провокуючих факторів, коли це можливо. У пацієнтів із надмірною вагою або ожирінням пріоритетом має бути зниження ваги різними методами в поєднанні з фізичними вправами, із можливістю додаткової підтримки ТЗТ для покращення результатів і посилення прихильності пацієнта до зміни способу життя.

Клінічні аспекти безпечності довгострокового застосування тестостерону

Підвищення гематокриту є найпоширенішим побічним ефектом терапії тестостероном. Чоловіки, які отримують ТЗТ, мають вищий ризик великих кардіоваскулярних подій та ВТЕ, якщо їхній гематокрит становить $\geq 52\%$

протягом першого року терапії (Ory J. et al., 2022). Будь-яке підвищення гематокриту вище норми зазвичай стає очевидним між 3-м і 12-м місяцями після початку ТЗТ. Форми тестостерону зі стабільною концентрацією в сироватці крові супроводжуються більш низькою частотою еритроцитозу (Ohlander S. et al., 2018).

Підвищення гематокриту більш характерне для парентеральних форм, ніж для місцевого застосування. Так, у дослідженні M. Zitzmann et al. (2022) призначення ТЗТ упродовж 26 тижнів у пацієнтів із гіпогонадізмом (середній вік – 40 років) супроводжувалося підвищенням гематокриту, яке було більш вираженим у чоловіків, що отримували ін'єкційний тестостерону ундеканоат порівняно із трансдермальним гелем тестостерону ($p < 0,001$).

Серцево-судинний ризик та терапія тестостероном

Донедавна якість доказів щодо кардіоваскулярної безпеки ТЗТ при ПГ була низькою. Однак останні дані, отримані за результатами дослідження TRAVERSE (The Testosterone Replacement Therapy for Assessment of Long-term Vascular Events and Efficacy Response in Hypogonadal Men) показали, що ТЗТ у чоловіків старшого віку з гіпогонадізмом і підвищеним кардіоваскулярним ризиком є безпечною, принаймні в контексті основних серйозних кардіоваскулярних подій.

Багатоцентрове рандомізоване подвійне сліпе плацебо-контрольоване дослідження TRAVERSE було організоване з метою визначення впливу ТЗТ на частоту виникнення основних несприятливих серцево-судинних подій серед чоловіків середнього та старшого віку з гіпогонадізмом із наявними серцево-судинними захворюваннями або високим серцево-судинним ризиком (Lincoff A.M. et al., 2023). Чоловіки віком 45–80 років ($n=5246$) були рандомізовані на прийом тестостерону у формі гелю або плацебо, середня тривалість лікування становила $21,7 \pm 14,1$ місяця. Було встановлено, що у чоловіків із гіпогонадізмом і наявними серцево-судинними захворюваннями або високим їх ризиком ТЗТ не поступалася плацебо щодо частоти настання основних несприятливих серцево-судинних подій: сукупності нефатального інфаркту міокарда, нефатального інсульту або смерті внаслідок серцево-судинних причин.

Тим не менше перед початком ТЗТ обов'язково необхідно провести ретельну оцінку кардіоваскулярного ризику пацієнта, а також суворо дотримуватися рекомендацій щодо дозування та моніторингу лікування (EMAS, 2023). Кардіоваскулярний ризик слід повторно оцінити під час ТЗТ, а пацієнти мають бути проінформовані про відсутність остаточних досліджень щодо довгострокових ефектів терапії тестостероном (>3 роки). ТЗТ не слід пропонувати з метою кардіопрфілактики ослабленим чоловікам старшого віку, поки не будуть отримані кращі дані щодо її результатів.

Стан передміхурової залози та терапія тестостероном

У настановах EMAS вказано, що ТЗТ може бути розглянута у чоловіків із гіпогонадізмом, які мають в анамнезі локалізований РПЗ із низьким ризиком (за шкалою Глісона <7 балів, рТ1-2, преопераційний рівень ПСА <10 нг/мл) й у яких після

радикальної простатектомії ПСА стабільно не ідентифікується; при цьому необхідний ретельний моніторинг. ТЗТ не слід виключати у чоловіків із гіпогонадизмом і доброякісною гіперплазією передміхурової залози/симптомами нижніх сечових шляхів (СНСШ); проте слід бути обережним щодо пацієнтів із тяжкими СНСШ (IPSS >19 балів). Результати підгрупи дослідження TRAVERSE стосовно можливого негативного впливу ТЗТ на стан передміхурової залози (Bhasin S. et al., 2023) підтвердили відсутність зв'язку між призначенням трансдермального гелю тестостерону та збільшенням ризику розвитку РПЗ. Також у цьому великому дослідженні було продемонстровано відсутність підвищення ризику погіршення симптомів сечовипускання у чоловіків із доброякісною гіперплазією передміхурової залози на фоні ТЗТ.

План моніторингу ТЗТ

У настановах EMAS зазначається, що чоловіки старшого віку, які отримують ТЗТ, повинні проходити моніторинг через 3, 6 і 12 місяців після початку лікування, а потім – щорічно (Kanakis G.A. et al., 2023). Обстеження має включати оцінку клінічної відповіді, а також вимірювання концентрацій ЗТ, гематокриту та ПСА. МЩКТ слід визначати за допомогою двохенергетичної рентгенівської абсорбціометрії (ДРА) перед початком ТЗТ, а подальші спостереження проводити через рік або протягом 5 років залежно від ризику переломів у пацієнта. Алгоритм моніторингу ТЗТ узагальнений на рис. 3.

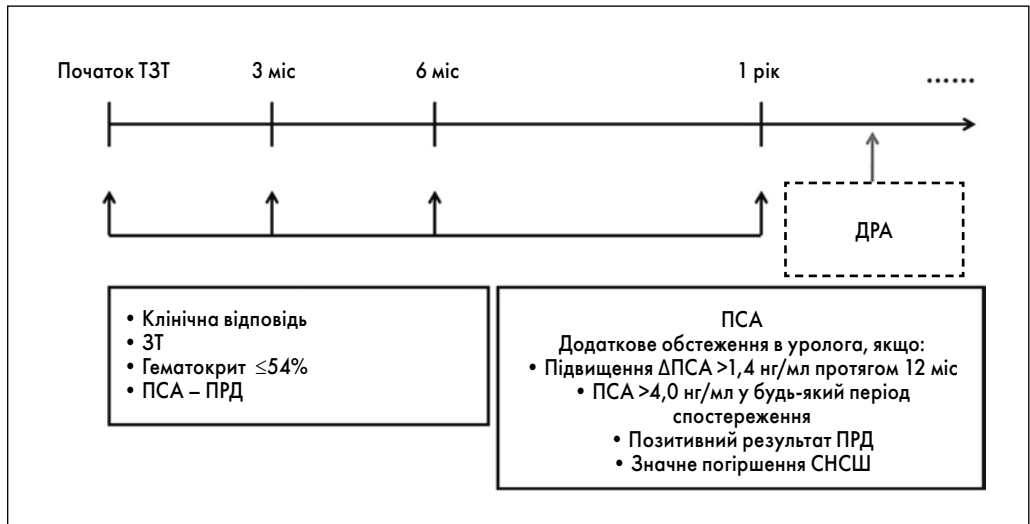


Рис. 3. Алгоритм моніторингу ТЗТ у чоловіків старшого віку (EMAS, 2023)

Висновки

Визначення чітких доказових показань до лікування ПГ залишається остаточно невирішеним. Приймаючи рішення щодо призначення замісної гормональної терапії, слід застосовувати індивідуальний підхід. ТЗТ демонструє ефективність у зменшенні частоти вікових супутніх захворювань і покращенні якості життя.

Оскільки існує ряд невизначених питань щодо її застосування, є потреба у проведенні великих проспективних, належно спланованих рандомізованих контрольованих досліджень.

Підготувала Дар'я Чорна

Довірка віг редакції

В Україні топічний тестостерон у формі гелю представлений препаратом Андрожель гель тестостерону для зовнішнього застосування 16,2 мг/1 г. Рекомендована доза становить два натискання дозуючого пристрою (40,5 мг тестостерону) 1 раз на добу, бажано в один і той самий час, вранці.

Після всмоктування через шкіру тестостерон дифундує у системний кровотік із відносно постійною концентрацією протягом 24-годинного циклу.

Концентрація тестостерону у крові збільшується з першої години нанесення, досягаючи рівноважного рівня вже з другої доби. Після цього добові зміни концентрації тестостерону мають схожу амплітуду зі змінами, характерними для циркадного ритму секреції ендогенного тестостерону. Таким чином, через-шкірний шлях застосування дає змогу уникнути пікових підйомів концентрації препарату у крові, які виникають після ін'єкцій, і супрафізіологічних концентрацій цього стероїду в печінці при пероральному прийомі андрогенів.

①

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

Хронічна хвороба нирок у дітей: огляд Настанов KDIGO 2024 року



За матеріалами конференції

З метою поглиблення знань у відповідності до оновлених настанов авторитетних міжнародних товариств, зокрема Ініціативи щодо покращення глобальних результатів лікування захворювань нирок (Kidney Disease: Improving Global Outcomes – KDIGO) та Європейського товариства дитячої нефрології (European Society for Paediatric Nephrology – ESPN) 2024 року, кафедра нефрології та нирковозамісної терапії Національного університету охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика провела 29 жовтня в онлайн-форматі майстер-клас «Хвороби нирок та сечовивідних шляхів». Останні дані щодо тактики ведення хронічної хвороби нирок (ХХН) у дітей, які були запропоновані цьогоріч на конгресі ESPN, представила у своїй доповіді завідувачка кафедри нефрології та нирковозамісної терапії Національного університету охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика, доктор медичних наук, професор Стелла Вікторівна Кушніренко.

Ключові слова: хронічна хвороба нирок, швидкість клубочкової фільтрації, креатинін, співвідношення альбумін/креатинін, співвідношення білок/креатинін, нирковозамісна терапія.

ХХН визначається як аномалії структури або функції нирок, які присутні >3 міс і мають наслідки для здоров'я. У новонароджених із явною хворобою нирок не слід чекати 3 міс для постановки даного діагнозу. Діагностика ХХН включає визначення низки різних маркерів ураження нирок, а не лише зниження швидкості клубочкової фільтрації (ШКФ) і співвідношення «альбумін/креатинін» (САК) у сечі. Разом із тим необхідно активно шукати причину ХХН. Для цього слід ретельно зібрати анамнез хвороби, соціальний анамнез, оцінити побутові умови, екологічні фактори. Вкрай важливим є визначення сімейного анамнезу щодо можливих генетичних причин ХХН з огляду на те, що діти та молоді люди з нирковою недостатністю частіше мають генетичну причину захворювання, ніж дорослі (рис. 1). Слід оцінити наявність симптомів та ознак аномалій сечовивідних шляхів, а також системних захворювань; з'ясувати, чи приймає дитина нефротоксичні препарати (рис. 2). Важливими є дані фізикального обстеження, результати лабораторних тестів (загальний аналіз сечі з мікроскопією осаду, САК у сечі, серологічні дослідження), візуалізаційної діагностики (ультразвукове дослідження), аналізу зразків тканин (біопсія нирки) та генетичного тестування. У деяких закладах охорони здоров'я останнє може бути проведено першочергово задля уникнення біопсії нирки та пов'язаних із цим ризиків, які можуть бути різними в дітей і дорослих.

У дітей ХХН класифікується відповідно до причини виникнення, показників ШКФ, САК, співвідношення «білок/креатинін» (СБК) у сечі, що дозволяє визначити ступінь тяжкості, тип і час втручання. ШКФ необхідно

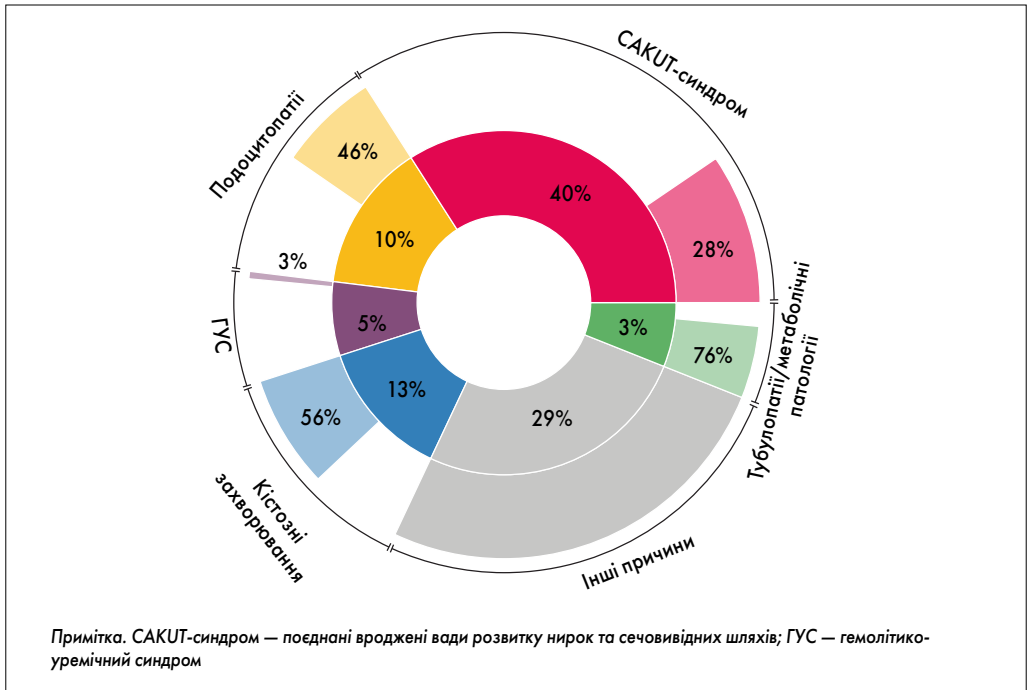


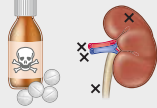

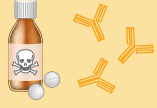





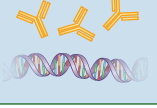
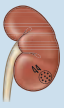
Рис. 1. Причини ХХН у дітей і молоді та структура її генетичних форм (внутрішнє коло представляє первинний розподіл захворювань нирок у відсотках на початку нирковозамісної терапії в європейській педіатричній популяції; зовнішнє коло — частка генетичного діагнозу за групами захворювання) (Cirillo L. et al., 2023)

розраховувати за допомогою підтверджених рівнянь, які були розроблені для порівнянних популяцій. Якщо більш точно визначення ШКФ впливатиме на рішення про вибір методу лікування, її слід виміряти за допомогою рівняння на основі цистатину С або комбінованого рівняння на основі креатиніну і цистатину С. У дітей з низькою м'язовою масою (нервово-м'язові захворювання) доцільним є використання рівняння на основі цистатину С, оскільки визначення на основі креатиніну можуть надати хибно високі значення розрахункової ШКФ.

Існують наступні перевірені рівняння для оцінки ШКФ у педіатричній практиці (KDIGO, 2024):

- CKiD U25 eGFR calculator <http://kidney.wiki/>;
- eGFR EKFC_{cr} (на основі креатиніну);
- eGFR EKFC_{cys} (на основі цистатину С);
- eGFR EKFC_{cr-cys} (на основі креатиніну та цистатину С);
- <https://www.mdapp.co/ekfc-equation-calculator-for-glomerular-filtration-rate-gfr-655/>.

Необхідно враховувати обмеження всіх методів вимірювання ШКФ та альбуміну/білка в сечі й запровадити необхідні лабораторні стандарти, щоб забезпечити точність і надійність оцінки. Лабораторії, які вимірюють рівень

Етіологічний чинник	Захворювання	Механізми	Доступні методи лікування
 <ul style="list-style-type: none"> • Токсичний (хіміопрепарати, антибіотики, НПЗП) • Гломерулонефрит • Ішемія (дегідратація тощо), обструкція 	Гостре ураження нирок	 <p>Поліплоїдія (включаючи каріомегалічний нефрит, старіння клітин епітелію ниркових каналців)</p>	Припинення/уникнення уражень, підтримуючі заходи, діаліз
 <ul style="list-style-type: none"> • Токсичний (хіміопрепарати) • Імунологічний 	Тубулоінтерстиціальні захворювання	 <p>Поліплоїдія (включаючи каріомегалічний нефрит, старіння клітин епітелію ниркових каналців)</p>	Припинення/уникнення уражень, стероїди, підтримуючі заходи, діаліз
 <ul style="list-style-type: none"> • Генетичний • Фактори зовнішнього середовища (дефіцит харчування під час вагітності тощо) 	САКУТ-синдром	 <p>Низький запас нефронів</p>	Зменшення перевантаження нефронів (блокатори РАС, іНЗКТГ-2)
 <p>Генетичний</p>	Циліопатії	 <p>Тубулоінтерстиціальні структурні аномалії</p>	Підтримуючі заходи, діаліз
 <ul style="list-style-type: none"> • Генетичний • Імунологічний 	Гломерулопатії	 <p>Гломерулярна поліплоїдія, структурні/функціональні аномалії</p>	Підтримуючі заходи, імунодепресанти, діаліз

Примітка. НПЗП — нестероїдні протизапальні препарати; РАС — ренін-ангіотензинова система; іНЗКТГ-2 — інгібітори натрій-залежного котранспортера глюкози 2-го типу.

Рис. 2. Механізми прогресування ХХН у дітей та доступні методи лікування відповідно до етіології захворювання

креатиніну в немовлят або малолітніх дітей, мають переконатися, що їхній процес контролю якості включає найнижчу межу очікуваного діапазону значень для даної групи обстежуваних.

Для початкового тестування на альбумін- та протеїнурію в дітей необхідно взяти перший ранковий зразок сечі (у порядку зменшення переваги):

- СБК і САК сечі;
- аналіз сечі з реагентною смужкою на загальний білок і альбумін з автоматичним зчитуванням;
- аналіз сечі з реагентною смужкою на загальний білок і альбумін з ручним зчитуванням.

Спікер наголосила, що рівень розрахункової ШКФ < 90 мл/хв/1,73 м² можна позначити як низький у дітей віком старше 2 років. Скомпрометована ШКФ у дітей може ще більше погіршуватися, особливо в періоди їх швидкого росту. Тому дітей підліткового віку слід спостерігати частіше, ніж рекомендовано у відповідності

до тяжкості ХХН, оскільки статеве дозрівання становить період високого ризику прогресування захворювання через низький потенціал гіпертрофії уражених нирок для адаптації до більших розмірів тіла.

До спеціалізованих закладів лікування нирок необхідно направляти дітей і підлітків зі стійким САК ≥ 30 мг/г (≥ 3 мг/ммоль) або СБК ≥ 200 мг/г (≥ 20 мг/ммоль), стійкою гематурією, будь-яким стійким зниженням ШКФ (тобто більшим, ніж очікувалося через варіабельність), гіпертензією, порушенням відтоку сечі з нирки або аномалією нирок та сечовивідних шляхів, встановленою або підозрюваною ХХН, рецидивуючою інфекцією сечовивідних шляхів.

Рекомендовано використовувати інгібітори ренін-альдостеронової системи (й інші препарати за потреби) для підтримання середнього артеріального тиску (АТ) <50-го перцентилу при 24-годинному амбулаторному моніторингу АТ або систолічного АТ, виміряного вручну на рівні 50-75-го перцентилу для віку, статі та зросту, щоб уповільнити прогресування захворювання нирок.

У дітей із ХХН не показано обмеження споживання білка через ризик порушення росту. Цільове споживання білка та енергії у дітей із ХХН II-V стадій має відповідати верхній частині нормального діапазону для здорових дітей, щоб сприяти оптимальному росту. Під час консультацій щодо споживання натрію слід дотримуватися вікових норм споживання поживних речовин.

Пріоритетність правильного харчування для задоволення потреб в енергії та білку є надзвичайно важливою для досягнення оптимального росту дітей із ХХН (таблиця). Це має бути дієта, багата на рослинні білки та крохмалисті вуглеводи, включаючи за можливості цільнозернові продукти. До раціону мають входити м'ясо, риба, яйця, молоко/молочні продукти, оскільки вони є важливими джерелами білка, вітамінів і мінералів; з огляду на високий вміст у них фосфатів може знадобитися призначення фосфат-зв'язуючих агентів. Найефективніша стратегія зменшення вмісту калію, фосфату та солі в раціоні полягає в уникненні споживання оброблених харчових продуктів із калієвими і фосфатними добавками, а також із надлишком солі. Біодоступність калію та фосфату з бобових, овочів, фруктів і цільнозернових продуктів є низькою, тому споживання цих продуктів не слід уникати лише через вміст у них зазначених мікроелементів.

При веденні дітей і молодих людей із ХХН, щоб знизити ризики прогресування захворювання та пов'язаних із цим ускладнень, перевагу слід віддавати комплексному лікуванню, включаючи освіту, модифікацію способу життя, дієту, фізичну активність ≥ 60 хв/добу, відмову від тютюнопаління та прийом медикаментів за наявності показань. Слід приділяти особливу увагу лікуванню ХХН протягом усього життя, пам'ятаючи про потреби розвитку та психологічні особливості дитини та молоді людини. Менеджмент у клініках перехідного періоду від педіатричного нагляду до дорослого може покращувати результати лікування у цієї категорії хворих, причому в педіатричних пацієнтів має бути можливість відвідувати клініку для дорослих.

У дітей показанням до початку нирковозамісної терапії, окрім показань для діалізу в дорослих, є слабкий ріст, стійкий до оптимізованого харчування, гормону росту та медикаментозної терапії. Рекомендовано проводити превентивну трансплантацію нирки від живого або померлого донора як лікування вибору в дітей з ознаками прогресуючої та незворотної ХХН. Показник розрахункової ШКФ,

Таблиця. **Нутритивні рекомендації у дітей із ХХН або на діалізі (Shaw V. et al., 2024)***

Продукти	Білки	Фосфат	Калій	Натрій/сіль	Клітковина
Молоко, йогурт	+++	+++	+++	+	–
Твердий сир	+++	+++	+	+++	–
Крохмалисті продукти, наприклад рис, макарони, локшина	+	+	+	–	++
Білкові продукти тваринного походження (м'ясо, курятина, риба)	+++	++	++	+	–
Білкові продукти тваринного походження (яйця)	+++	+++	+	+	–
Білкові продукти рослинного походження (сочевиця, бобові, нут)	++	++	++	–	++
Горіхи та насіння	++	++	++	–	+++
Овочі	+	–	++	–	+++
Фрукти	+	–	++	–	+++
Оброблені продукти	+	+++**	+++**	+++**	–

Примітка: «+++» — високий вміст, «++» — помірний вміст, «+» — низький вміст, «–» — дуже низький або нульовий вміст.
* При консультуванні окремої дитини, перш ніж обмежувати споживання будь-яких поживних речовин, слід врахувати її показники біохімічного аналізу крові, дієту в цілому, апетит, харчові вподобання, розмір порцій, навички приготування їжі в сім'ї.
** За рахунок фосфатних, калієвих, натрієвих добавок та солі.

при якому слід виконувати превентивну трансплантацію, залежить від багатьох факторів, включаючи вік та зріст/вагу дитини, а також швидкість прогресування ниркової недостатності, але зазвичай він становить 5–15 мл/хв/1,73 м².

Сьогодні тривають клінічні дослідження з оцінки ефективності в дітей із ХХН агоністів кальцій-чутливого рецептора (цинакальцет, етелькальцетид), інгібіторів індукваного гіпоксією фактора 2 (вададустат, роксадустат), нестероїдних селективних антагоністів мінералокортикоїдних рецепторів (фінеренон), калій- (пати-ромер) і фосфат-зв'язуючих (карбонат лантану) агентів.

Отже, гетерогенність причин і відсутність повного розуміння механізмів, що лежать в основі розвитку ХХН у дітей, зумовлюють брак ефективних методів лікування, спрямованих на уповільнення прогресування захворювання та підвищення виживаності пацієнтів. Для запобігання прогресуванню ХХН до ниркової недостатності вирішальне значення в педіатричній практиці мають ідентифікація та правильна класифікація захворювання, збалансованість потреби у сприянні росту дитини та утриманні хвороби під контролем. Доступні сьогодні методи лікування визначаються або шляхом екстраполяції результатів клінічних досліджень за участю дорослих хворих, або як безпосередньо напрацьовані в педіатричних пацієнтів із ХХН.

Підготувала Марина Малей

Н. де Анджеліс^{1,2}, К.А. Шена¹, Ф. Марчеджіані¹ та співавт.

¹ Відділення колоректальної та травної хірургії, департамент DIGEST, Університетська лікарня Veaujon, м. Париж, Франція

² Медичний факультет, Університет Paris Cité, м. Париж, Франція

Профілактика, діагностика та лікування ятрогенних ушкоджень сечових шляхів при невідкладних хірургічних втручаннях на органах ШКТ



Рекомендації Всесвітнього товариства невідкладної хірургії (WSES) 2023

Ятрогенне ушкодження сечових шляхів (IUTI) є тяжким ускладненням невідкладних операцій на органах шлунково-кишкового тракту (ШКТ), що призводить до збільшення післяопераційної захворюваності та смертності, а також має довгостроковий вплив на якість життя. За даними різних досліджень, частота IUTI варіюється від 0,3 до 1,5%. Цей гайдлайн був розроблений Всесвітнім товариством невідкладної хірургії (World Society of Emergency Surgery – WSES) після систематичного огляду літератури та міжнародної експертної дискусії з метою створення рекомендацій, заснованих на доказах, та підтримки лікарів-клініцистів і хірургів у профілактиці, діагностиці та лікуванні IUTI під час невідкладних операцій на органах ШКТ.

Ключові слова: ятрогенне ушкодження сечових шляхів, невідкладні операції на органах ШКТ, ушкодження сечоводів, ушкодження сечового міхура, сечовий катетер, стентування, антибіотикотерапія.

Актуальність

Ризик виникнення IUTI слід враховувати як при невідкладних, так і при планових хірургічних втручаннях на черевній і тазовій порожнинах [1], однак наразі існує обмежена кількість доказових даних щодо частоти цього ускладнення, а також ефективних стратегій його профілактики та лікування у невідкладній хірургії. Під час оперативного втручання можуть бути ушкоджені нирки, сечоводи, сечовий міхур і уретра, проте сечоводи вважаються найбільш уразливими органами, які часто піддаються ушкодженню [1].

Відомо, що гінекологічні, колоректальні та урологічні операції спричиняють IUTI у 64, 26 і 11% випадків відповідно [2]. Частота ятрогенного ушкодження сечоводів під час планового абдомінального хірургічного втручання коливається від 0 до 1,5% [3-6]; цей показник збільшується при невідкладних хірургічних операціях. Місцеве запалення, спричинене дивертикулітом або ускладненим запальним захворюванням кишечника, фіброз внаслідок попередніх операцій на черевній/тазовій порожнині або променевої терапії, а також місцево-поширене новоутворення можуть бути пов'язані з анатомічними спотвореннями та призводити до більш складного хірургічного розсічення, що підвищує ризик виникнення IUTI [7-9].

Опубліковані дані щодо інтраопераційної діагностики та лікування IUTI в умовах невідкладної допомоги обмежені. Крім того, тривають дискусії щодо зв'язку між мінімально інвазивною хірургією та частотою IUTI [2, 10]. Більшість постопераційних IUTI (у 50-70% випадків) діагностуються із середньою затримкою у 10 днів після втручання [11, 12], що може призводити до потенційно тяжких ускладнень,

таких як уринома та утворення абсцесу, стриктура сечоводу, ренальна аутотрансплантатія та втрата нирки [13]. IUTI можуть додатково сприяти розвитку або погіршенню гострого ураження нирок, яке має місце у 17,4% пацієнтів, що перенесли велику невідкладну операцію на черевній порожнині [14].

Ключові питання

Питання № 1: Якою є ефективність профілактичних заходів щодо виникнення IUTI під час невідкладних операцій на органах ШКТ?

Положення 1.1

Тяжка дивертикулярна хвороба, колоректальний рак Т4 стадії, попередні операції на черевній порожнині або органах малого таза, недоїдання та ожиріння є факторами ризику підвищеної складності хірургічного втручання та прогностичними чинниками IUTI. У разі наявності факторів ризику IUTI, пов'язаних із пацієнтом і захворюванням, ми рекомендуємо хірургічній команді розглянути профілактичні заходи, обговорюючи з пацієнтом їхні можливі ризики та переваги.

Слабка рекомендація, низька якість доказів (рівень доказовості 2C). Ступінь узгодженості: 98%.

Положення 1.2

Спеціальне передопераційне візуалізаційне дослідження для оцінки анатомічних орієнтирів і подальший вибір оптимального оперативного доступу до черевної порожнини (наприклад, розміщення троакара або лапаротомний розріз) є ефективними та надійними стратегіями для запобігання виникненню IUTI.

Слабка рекомендація, дуже низька якість доказів (рівень доказовості 2D). Ступінь узгодженості: 90%.

Положення 1.3

Встановлення уретральних стентів слід розглядати як цінну стратегію для профілактики та виявлення ятрогенного ушкодження сечоводу у відібраних пацієнтів (з групи високого ризику), яким проводиться відкрита та мінімально інвазивна екстрена операція на органах ШКТ. У відібраних пацієнтів (із групи високого ризику) використання флуоресцентних та з підсвічуванням уретральних катетерів слід розглядати як корисний інструмент при проведенні мінімально інвазивного хірургічного втручання.

Слабка рекомендація, низька якість доказів (рівень доказовості 2C). Ступінь узгодженості: 98%.

Положення 1.4

Флуоресцентні барвники (внутрішньосечовідний індоціанін зелений і внутрішньовенний метиленовий синій) можуть бути розглянуті як допоміжні засоби для ідентифікації сечоводу в режимі реального часу та профілактики IUTI в окремих пацієнтів, яким проводять мінімально інвазивну екстрену операцію на органах ШКТ, у разі очікуваних труднощів із визначенням локалізації сечоводів.

Слабка рекомендація, низька якість доказів (рівень доказовості 2C). Ступінь узгодженості: 94%.

Питання № 2: Які існують стратегії лікування інтраопераційно виявлених IUTI та які критерії для прийняття рішення слід враховувати?

Положення 2.1

Невідкладна інтраопераційна діагностика та визначення стадії IUTI відповідно до гемодинамічного статусу пацієнта є важливими умовами для забезпечення оптимального лікування й зниження післяопераційної захворюваності та смертності. В осіб із групи високого ризику слід зважати на високий рівень підозри на IUTI.

Слабка рекомендація, низька якість доказів (рівень доказовості 2C). Ступінь узгодженості: 94%.

Положення 2.2

Золотим стандартом інтраопераційного виявлення IUTI є діагностична цистоскопія з ретроградною пієлограмою. Проведення цієї процедури вимагає, щоб пацієнт був гемодинамічно стабільним і знаходився у певній позиції під час втручання. Крім того, існують обмеження, пов'язані з наявністю спеціального обладнання (наприклад, мобільний рентгенапарат типу С-дуга, операційна із захищеними від радіації стінами та дверима, операційний стіл, сумісний із С-дугою) та досвідченістю уролога. Альтернативні діагностичні інструменти, такі як інтраопераційні тести з барвником (наприклад, внутрішньовенна ін'єкція індигокарміну), безпосереднє обстеження сечоводу або ретроградна його катетеризація, можуть бути використані як допоміжні заходи для виявлення IUTI, коли попередні умови не виконуються.

Слабка рекомендація, низька якість доказів (рівень доказовості 2C). Ступінь узгодженості: 96%.

Положення 2.3

У випадку підтвердженого IUTI інтраопераційна корекція є кращим варіантом залежно від стану пацієнта та досвідченості уролога (див. положення 2.5, 3.5–3.7).

Слабка рекомендація, низька якість доказів (рівень доказовості 2C). Ступінь узгодженості: 94%.

Положення 2.4

У випадку IUTI, яке виникло під час проведення мінімально інвазивного втручання, може бути виконана лапароскопічна/роботизована корекція за наявності достатнього хірургічного досвіду. У разі недостатнього хірургічного досвіду може бути застосований підхід drain now, fix later («дренувати зараз, усунути пізніше») або розглянута можливість переходу на відкриту операцію для усунення IUTI.

Слабка рекомендація, низька якість доказів (рівень доказовості 2C). Ступінь узгодженості: 96%.

Положення 2.5

Внутрішньоочеревинні ушкодження сечового міхура мають бути безпосередньо усунені двошаровим адсорбуючим швом. Сечовий катетер має бути встановлений на період щонайменше 7 діб. Перед його видаленням обов'язковим є отримання

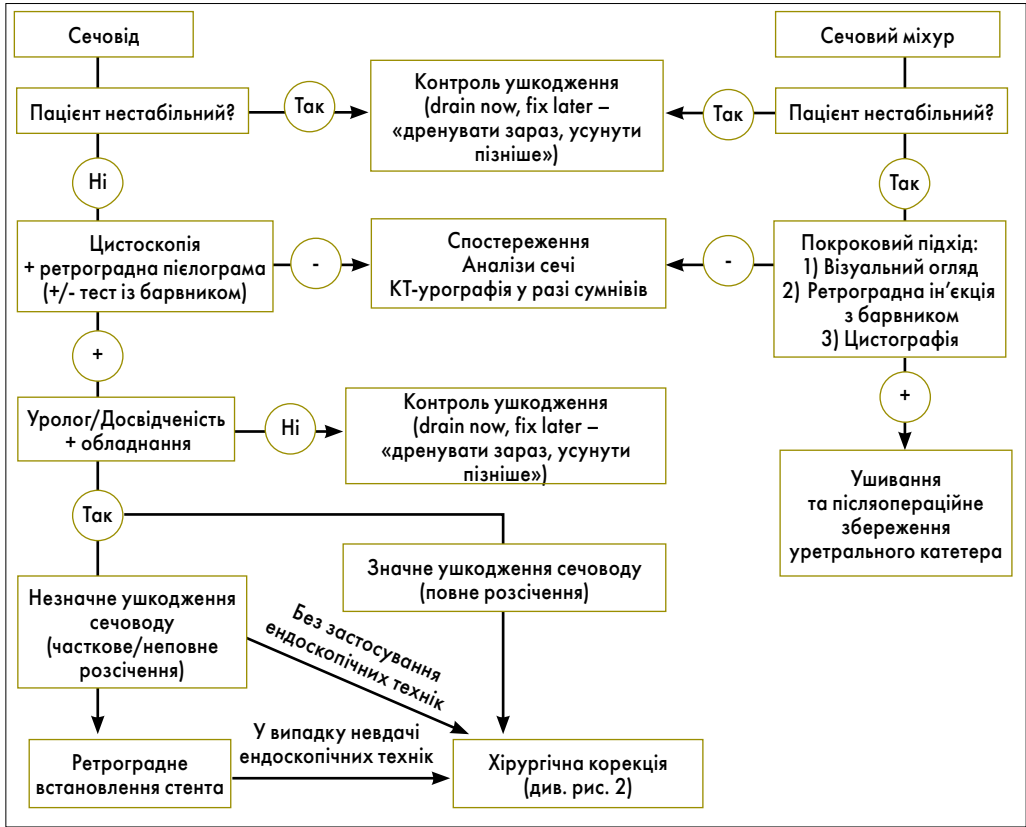


Рис. 1. Алгоритм прийняття рішень у випадку інтраопераційної підозри на ІУТІ під час екстреного хірургічного втручання на органах ШКТ

негативного результату ретроградної цистографії. Стентування сечоводу або встановлення нефростомічних трубок є можливим у разі обширних ушкоджень сечового міхура або ушкоджень поблизу отворів сечоводів.

Сильна рекомендація, докази середньої якості (рівень доказовості 1B). Ступінь узгодженості: 98%.

На рис. 1 представлено алгоритм прийняття рішень у випадку інтраопераційного діагностування ІУТІ.

Питання № 3: У випадку ІУТІ, виявленого після операції, які можливі стратегії лікування та оптимальний час для втручання?

Положення 3.1

Визначення біохімічних маркерів у сироватці та перитонеальній рідині можна розглядати як корисний діагностичний інструмент у випадку підозри на ІУТІ, якщо КТ-урографія недоступна або в умовах обмежених ресурсів. ІУТІ часто асоціюється із підвищенням рівня сироваткових маркерів запалення (наприклад, С-реактивний білок), зниженням функції нирок, підвищенням концентрацій креатиніну та сечовини в перитонеальній рідині або зміненим співвідношенням в ній креатиніну.

Сильна рекомендація, докази середньої якості (рівень доказовості 1C). Ступінь узгодженості: 90%.

Положення 3.2

КТ-урографія як із нефрографічною, так і з екскреторною фазами є золотим стандартом післяопераційної діагностики ІУТІ.

Сильна рекомендація, докази середньої якості (рівень доказовості 1B). Ступінь узгодженості: 98%.

Положення 3.3

Ятрогенне ушкодження сечоводу, діагностоване після операції, необхідно усувати якомога швидше, щоб уникнути ускладнень і сепсису.

Сильна рекомендація, докази середньої якості (рівень доказовості 1B). Ступінь узгодженості: 100%.

Положення 3.4

При частковому розсіченні сечоводу мінімально інвазивні техніки (ендоскопічні або радіологічні), такі як ретро- або антероградне розміщення стента, слід застосувати як лікування першої лінії.

Сильна рекомендація, низька якість доказів (рівень доказовості 1C). Ступінь узгодженості: 98%.

Положення 3.5

Уретероуретеростомія є хірургічною технікою, якій надають перевагу для лікування ІУТІ верхньої та середньої третини сечоводу. Анастомоз має бути стентований і, за можливості, вкритий очеревиною або іншою тканиною.

Сильна рекомендація, докази низької якості (рівень доказовості 1C). Ступінь узгодженості: 96%.

Положення 3.6

ІУТІ нижньої третини сечоводу потребує прямої реімплантації. Якщо це неможливо, показані більш складні процедури, такі як техніка psoas hitch або Boari flap. Необхідно встановити уретральний стент.

Сильна рекомендація, докази низької якості (рівень доказовості 1C). Ступінь узгодженості: 98%.

Положення 3.7

Великі внутрішньоочеревинні ушкодження сечового міхура, діагностовані після операції, слід усувати хірургічним шляхом, як зазначено вище (положення 2.5), тоді як післяопераційне нехірургічне лікування із встановленням сечового катетера може бути розглянуте у випадку ізольованих неускладнених (без ознак перитоніту чи кишкової непрохідності) внутрішньо- та позаочеревинних ушкоджень. При внутрішньоочеревинних ушкодженнях сечового міхура сечовий катетер слід встановлювати на період щонайменше 7 діб, при позаочеревинних ушкодженнях сечового міхура – не менш ніж на 5 діб. Перед видаленням катетера обов'язковим є отримання негативного результату ретроградної цистографії.

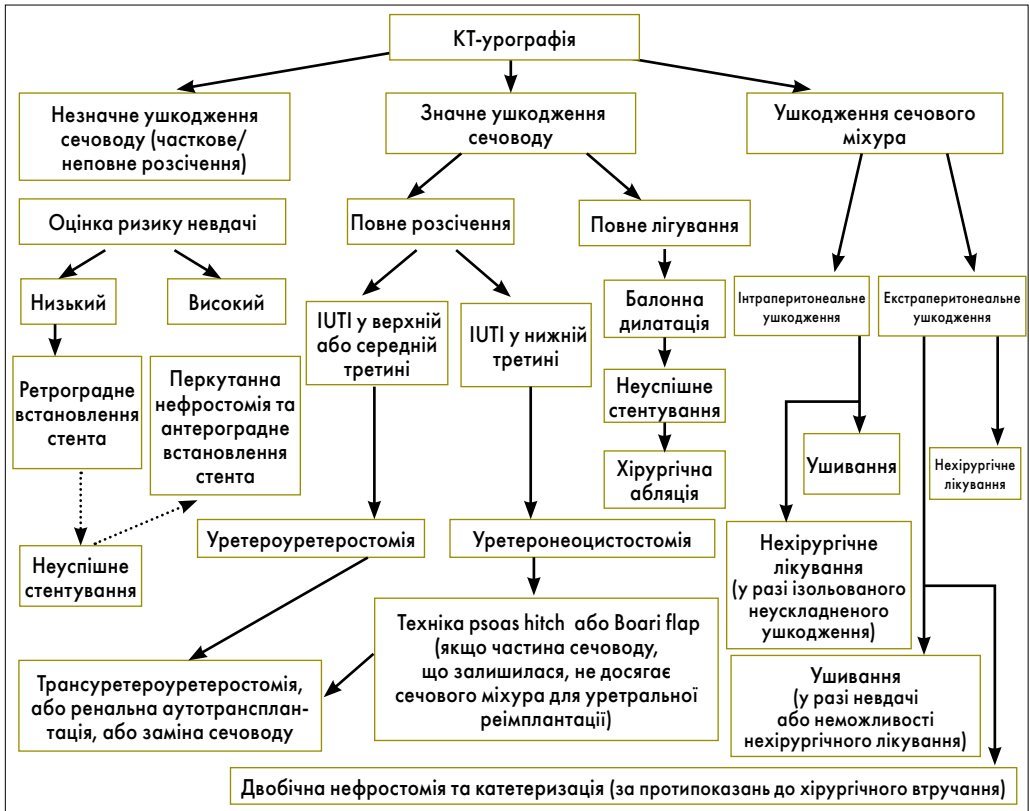


Рис. 2. Алгоритм прийняття рішень у випадку післяопераційної підозри на IUTI під час екстреного хірургічного втручання на органах ШКТ

Сильна рекомендація, докази низької якості (рівень доказовості 1C). Ступінь узгодженості: 92%.

На рис. 2 представлено алгоритм прийняття рішень у випадку післяопераційного діагностування IUTI.

Питання № 4: Якою є ефективність антибіотикотерапії у випадку IUTI? Які антибіотики та тривалість їх застосування є рекомендованими?

Положення 4.1

У разі інтраопераційного діагностування IUTI не слід призначати антибактеріальну терапію.

Слабка рекомендація, докази дуже низької якості (рівень доказовості 2D). Ступінь узгодженості: 81%.

Положення 4.2

Емпіричну антибіотикотерапію із застосуванням антибіотиків широкого спектра дії проти *Enterobacteriaceae* та *Enterococci* в поєднанні з адекватним і своєчасним контролем джерела інфекції рекомендовано розпочинати якнайшвидше у випадку

діагностування IUTI з ознаками інфекції, сепсису або септичного шоку. Дозу та час введення антибактеріальних препаратів слід адаптувати до ваги пацієнта, ниркового кліренсу та функції печінки. Антибіотикотерапію необхідно призначати з урахуванням результатів виділення гемокультури та мікробіологічних посівів.

Сильна рекомендація, докази високої якості (рівень доказовості 1B). Ступінь узгодженості: 100%.

Положення 4.3

Емпірична протигрибкова терапія не рекомендована при IUTI.

Сильна рекомендація, докази середньої якості (рівень доказовості 1C). Ступінь узгодженості: 98%.

Положення 4.4

За наявності адекватного контролю джерела інфекції рекомендовано проведення короткого курсу антибіотикотерапії (3-5 днів) із ранньою повторною оцінкою клінічного перебігу та лабораторних показників, у тому числі у критично хворих пацієнтів.

Сильна рекомендація, докази високої якості (рівень доказовості 1A). Ступінь узгодженості: 100%.

Положення 4.5

У пацієнтів із постійним сечовим катетером або стентами сечоводів, у яких після IUTI розвиваються симптоматичні інфекції сечових шляхів, слід розпочати емпіричну антибіотикотерапію та продовжувати її до моменту, коли буде ідентифіковано збудника та визначено його чутливість до антибіотиків.

Слабка рекомендація, помірні докази (рівень доказовості 2B). Ступінь узгодженості: 98%.

Висновки

IUTI, яке виникає під час екстреного хірургічного втручання на органах ШКТ, є серйозним ускладненням, яке потребує швидкої діагностики та лікування з метою уникнення подальшої захворюваності та смертності. Тому здійснення профілактичних заходів й опанування стратегій лікування при інтра- або післяопераційному діагностуванні IUTI є вкрай важливими.

Реферативний огляд підготувала Дарина Чернікова

За матеріалами: de'Angelis N., Schena C.A., Marchegiani F. et al. 2023 WSES guidelines for the prevention, detection, and management of iatrogenic urinary tract injuries (IUTIs) during emergency digestive surgery. World J Emerg Surg 18, 45 (2023). doi.org/10.1186/s13017-023-00513-8.

Е.П. Кемерон¹, Д.Е. Чанг², Е.Дж. Ділубанза³ та співавт.

¹ Кафедра урології Мічиганського університету, м. Енн-Арбор, США

² Кафедра урології Колумбійського університету, м. Нью-Йорк, США

³ Кафедра урології Університету Південної Каліфорнії, м. Пало-Альто, США

Рекомендації AUA/SUFU щодо діагностики та лікування ідіопатичного гіперактивного сечового міхура



SOCIETY OF URODYNAMICS,
FEMALE PELVIC MEDICINE &
UROGENITAL RECONSTRUCTION



American
Urological
Association

При встановленні діагнозу гіперактивного сечового міхура (ГАСМ) у клініциста наявні різноманітні терапевтичні опції, вибір з-поміж яких має здійснюватися шляхом спільного з пацієнтом прийняття рішень для розробки індивідуального підходу до лікування, з урахуванням рекомендацій, що ґрунтуються на доказах, а також цінностей та вподобань хворого. Пропонуємо до вашої уваги огляд гайдлайну Американської урологічної асоціації (American Urological Association – AUA) і Товариства уродинаміки, жіночої тазової медицини та урогенітальної реконструкції (Society of Urodynamics, Female Pelvic Medicine & Urogenital Reconstruction – SUFU) щодо менеджменту ідіопатичного ГАСМ, що дозволить лікарям максимізувати контроль симптомів та підвищити якість життя пацієнтів, одночасно мінімізувавши побічні ефекти й тягар захворювання.

Ключові слова: гіперактивний сечовий міхур, нетримання сечі, імперативні позиви, об'єм залишкової сечі, інфекції сечовивідних шляхів, симптоми нижніх сечових шляхів, доброякісна гіперплазія передміхурової залози, агоністи β_3 -адренорецепторів, антимускаринові препарати.

ГАСМ визначається як невідкладні позиви до сечовипускання, які здебільшого поєднуються з частим сечовипусканням та ніктурією з/без нетримання сечі (НС), за умови відсутності інфекції сечовивідних шляхів (ІСШ) або іншої очевидної патології. Вплив на якість життя пацієнтів є значним, однак більшість із них страждають від симптомів протягом тривалого періоду часу, перш ніж звернутися по медичну допомогу.

Традиційно лікування ГАСМ характеризувалося поступовим прогресуванням втручань від найменш до найбільш інвазивних на основі відповіді на лікування [1]. Автори цієї настанови виключили концепцію «поетапної терапії», натомість наголосивши на важливості спільного прийняття рішень для вибору найкращого методу/методів терапії, незалежно від ступеня їх інвазивності, виходячи з потреб, вподобань пацієнта, а також переносимості ним побічних ефектів. Варіанти лікування були згруповані за категоріями: ця нова структура надає перелік лікувальних опцій, із яких пацієнт може обрати одну або декілька одночасно, що якнайкраще відповідатиме його індивідуальним критеріям (таблиця).

Таблиця. Категорії терапії ГАСМ

Категорія	Опис	Приклади
Стратегії менеджменту НС	Засоби, які допомагають краще впоратися з НС або переносити його. Вони не лікують і не запобігають НС, а швидше зменшують несприятливі наслідки, такі як сечовий дерматит	Підгузки, прокладки, вкладиші, гігроскопічна білизна, захисні креми, зовнішня система збору сечі, кондомні катетери
Поведінкова терапія	Вправи, які пацієнти з ГАСМ можуть виконувати вдома, щоб зменшити/усунути симптоми. Можуть підтримуватися навчанням або тренуваннями, але керуються пацієнтом	Сечовипускання за часом, пригнічення імперативних позивів, контроль споживання рідини, уникнення подразників сечового міхура (кофеїн, алкоголь)
Менеджмент супутніх захворювань	Захворювання, які, як відомо, впливають на тяжкість ГАСМ, підлягають лікуванню або контролю	Доброякісна гіперплазія передміхурової залози (ДГПЗ), закрепи, прийом діуретиків, ожиріння, цукровий діабет, генітоуринарний менопаузальний синдром, пролапс тазових органів, зловживання тютюнопалінням
Неінвазивні методи лікування	Лікування, що надається медсестрою або іншим медичним працівником, яке може включати практику або лікування вдома	Тренування м'язів тазового дна, біологічний зворотний зв'язок, електромагнітна терапія
Фармакологічні методи лікування	Медикаменти, що відпускаються за рецептом, які призначаються безпосередньо для купірування симптомів із боку сечового міхура	Агоністи β_3 -адренорецепторів, антимускаринові препарати
Мінімально інвазивні втручання	Процедурне або хірургічне лікування, але з низьким ризиком ускладнень чи побічних ефектів	Ін'єкції ботулотоксину в сечовий міхур (BTX), сакральна нейромодуляція (SNM), черезшкірна стимуляція великогомілкового нерва (PTNS), акупунктура, імплантація стимулятора великогомілкового нерва
Інвазивні втручання	Хірургічне лікування, яке має вищий ризик ускладнень або побічних явищ	Відведення сечі, аугментаційна цистопластика для збільшення сечового міхура
Постійна катетеризація	Будь-який сечовий катетер, установлений у сечовий міхур, як метод лікування НС	Постійні уретральні або надлобкові катетери

Обстеження та діагностика

Твердження 1. Під час первинного амбулаторного обстеження пацієнтів із симптомами, що вказують на ГАСМ, лікар повинен:

- зібрати анамнез хвороби з комплексною оцінкою симптомів із боку сечового міхура;

- провести фізикальний огляд;
 - виконати загальний аналіз сечі для виключення мікрогематурії та інфекції.
(*Клінічний принцип*)
-

Твердження 2. Клініцист може запропонувати телемедичне консультування для початкового обстеження пацієнтів із симптомами, що вказують на ГАСМ, із розумінням того, що фізикальний огляд проводиться не буде, а загальний аналіз сечі слід виконати в місцевій лабораторії (або переглянути результати останніх лабораторних досліджень за наявності). (*Висновок експерта*)

У пацієнтів із підозрою на ГАСМ слід уточнити наявність симптомів і порушень накопичення сечі; оцінити функцію спорожнення сечового міхура; запитати щодо поточного прийому медикаментів, зокрема сечогінних і протидіабетичних препаратів, які викликають глюкозурію, а також провести ретельний фізикальний огляд.

Необхідно оцінити анатомічні фактори та/або супутні стани, які можуть викликати симптоми ГАСМ, а також звернути увагу на ходу та пересування пацієнта, що дозволить виявити в нього порушення рухливості, які можуть впливати на такі симптоми, як імперативне НС.

Експрес-тест із використанням смужок та загальний аналіз сечі з мікроскопією осаду слід проводити всім пацієнтам із симптомами, що вказують на ГАСМ; при цьому посів сечі показаний у випадках, коли результати загального аналізу сечі свідчать про інфекцію та/або гематурію.

Телемедицина є прийнятним варіантом у пацієнтів із ГАСМ, однак таке консультування не дозволить реалізувати всі елементи первинного обстеження в медичному закладі.

Загальний аналіз сечі можна виконати в місцевій лабораторії або, за наявності, лікар може оцінити результати попередніх лабораторних досліджень. У пацієнтів, які не відповідають на терапію після первинного телемедичного прийому, слід розглянути можливість візиту до медичного закладу для проведення фізикального огляду, вимірювання об'єму залишкової сечі (ОЗС) після сечовипускання та загального аналізу сечі за показаннями.

Твердження 3. Клініцист може оцінити ОЗС у пацієнтів із симптомами, що вказують на ГАСМ, щоб виключити неповне спорожнення сечового міхура або затримку сечі, особливо в осіб із супутніми симптомами накопичення або спорожнення. (*Клінічний принцип*)

ОЗС слід визначати для виключення затримки сечі у пацієнтів із супутніми симптомами спорожнення, наявністю в анамнезі затримки сечі, збільшенням передміхурової залози, неврологічними розладами, НС, операціями на передміхуровій залозі, великим стажем цукрового діабету. При збільшенні ОЗС може бути показане подальше обстеження за допомогою неінвазивної урофлоуметрії, уродинамічного дослідження та/або цистоскопії.

Твердження 4. Лікар може запропонувати заповнити анкету та/або щоденник сечовипускань пацієнтам із симптомами, що вказують на ГАСМ, щоб спростити діагностику захворювання, виключити іншу патологію, визначити ступінь надочучливості симптомів та/або оцінити відповідь на лікування. (*Клінічний принцип*)

Більш комплексно дослідити симптоми нижніх сечових шляхів (НСШ) можна за допомогою Брістольського опитувальника з оцінки НСШ, валідованого лише для жінок, або опитувальника LURN-SI-29 (короткої його форми LURN-SI-10), який надає дані щодо симптомів спорожнення/накопичення та НС, валідованого для обох статей [2]. Щоденники споживання рідини протягом 24–72 год і сечовипускань, за допомогою яких фіксуються час і обставини кожного епізоду сечовипускання та/або НС, можуть надати інформацію про відвідування туалету та споживання рідини у ситуаціях, коли пацієнту важко їх пригадати.

Твердження 5. Клініцист не має рутинно проводити уродинамічне дослідження, цистоскопію або візуалізацію сечовивідних шляхів при початковому обстеженні пацієнтів із ГАСМ. *(Клінічний принцип)*

Твердження 6. Лікар може призначати розширене тестування, зокрема уродинамічне дослідження, цистоскопію або візуалізацію сечовивідних шляхів, при початковому обстеженні пацієнтів із ГАСМ у випадках, коли існує діагностична невизначеність. *(Клінічний принцип)*

За наявності в пацієнта змішаного НС, обструктивних симптомів, збільшеного ОЗС, ймовірної нейрогенної дисфункції нижніх сечових шляхів (НДНСШ) або якщо після початкового обстеження залишається діагностична невизначеність, можна розглянути проведення уродинамічного дослідження для уточнення діагнозу та виключення іншої патології нижніх сечових шляхів.

Цистоскопія діагностично корисна в осіб із гематурією на момент обстеження, за наявності в анамнезі епізодів рецидивуючих ІСШ, у хворих із обструктивними симптомами, а також у жінок із симптомами ГАСМ, які в минулому перенесли слінгову операцію з приводу стресового НС. Рецидивуючі ІСШ, гематурія та НДНСШ можуть потребувати проведення візуалізації верхніх сечових шляхів.

Твердження 7. Клініцист повинен перевірити наявність супутніх захворювань у пацієнтів із ГАСМ, які можуть призводити до підвищення частоти сечовипускань, імперативних позивів та/або імперативного НС, і поінформувати їх щодо впливу, який лікування даних станів може чинити на симптоми з боку сечового міхура. *(Висновок експерта)*

Різноманітні стани, такі як ожиріння, закрепи, пролапс тазових органів, уrogenітальний менопаузальний синдром, глюкозурія, обструктивне апное сну, тривовжні розлади, депресія та тютюнопаління, можуть призводити до частого сечовипускання, імперативних позивів та/або імперативного НС. Купірування цих супутніх станів може допомогти полегшити симптоми з боку сечового міхура, які є наслідком ГАСМ, або діяти синергічно з іншими методами його лікування.

Твердження 8. Лікар може використовувати телемедицину для подальшого моніторингу стану пацієнтів із ГАСМ. *(Висновок експерта)*

Телемедицина є ефективною та зручною опцією для оцінки відповіді пацієнта на призначену терапію, коригування дози чи повторної видачі медикаментів та/або перегляду її схеми. Якщо пацієнт отримує таке лікування, як, наприклад, інтрадетрузорна ін'єкція ВТХ, РТНС, або якщо йому показані більш інвазивні обстеження (уродинамічне дослідження, цистоскопія), потрібен візит до медичного закладу.

Спільне прийняття рішень

Твердження 9. Клініцист має приймати рішення спільно з хворим, що страждає на ГАСМ, беручи до уваги висловлені ним цінності, вподобання та цілі лікування, щоб допомогти прийняти обґрунтоване рішення щодо різних методів терапії або розглянути варіант відмови від неї. (*Клінічний принцип*)

Спільне прийняття рішень – це інтерактивний діалог «пацієнт – лікар», під час якого рішення про найкращі варіанти лікування приймаються з урахуванням рекомендацій, що ґрунтуються на доказах, а також цінностей і вподобань пацієнта (рисунок). Це особливо важливо при прийнятті рішень, що стосуються здоров'я й орієнтовані на вподобання, за наявності ГАСМ, наприклад у ситуації, коли існує кілька терапевтичних опцій для лікування одного і того ж стану, а їх клінічні результати є відносно однаковими. Після встановлення діагнозу ГАСМ та виключення інших патологій лікар має пояснити пацієнту природу його основного захворювання та брати участь у спільному прийнятті рішень щодо вибору методів лікування або відмови від нього взагалі.

Неінвазивні втручання

Твердження 10. Лікар має обговорити стратегії лікування НС (наприклад, використання прокладок, підгузків, захисних кремів) із кожним пацієнтом з імперативним НС. (*Висновок експерта*)

Пацієнтів із симптомами імперативного НС слід обстежити та проконсультувати щодо можливих стратегій, які допоможуть впоратися з цим станом (прокладки, вкладиші, підгузки, захисні креми, зовнішні катетери, поглинаюча захисна нижня білизна, яку можна прати), а також послабити негативний вплив підтікання сечі на якість життя.

Твердження 11. Клініцист повинен пропонувати тренування сечового міхура кожному пацієнту з ГАСМ. (*Сильна рекомендація; рівень доказовості А*)

Твердження 12. Лікар повинен пропонувати поведінкову терапію кожному пацієнту з ГАСМ. (*Клінічний принцип*)

Поведінкова терапія ГАСМ, включаючи контроль питного режиму, зменшення споживання кофеїну, фізичну активність/вправи, модифікацію дієти та усвідомленість щодо стану свого здоров'я, демонструє в осіб із ГАСМ певну ефективність, відмінний профіль безпеки з мінімальною кількістю побічних ефектів, якщо такі взагалі виникають. Однак успіх цих заходів значною мірою залежить від прихильності пацієнта.

Діагностика та лікування ідіопатичного ГАСМ

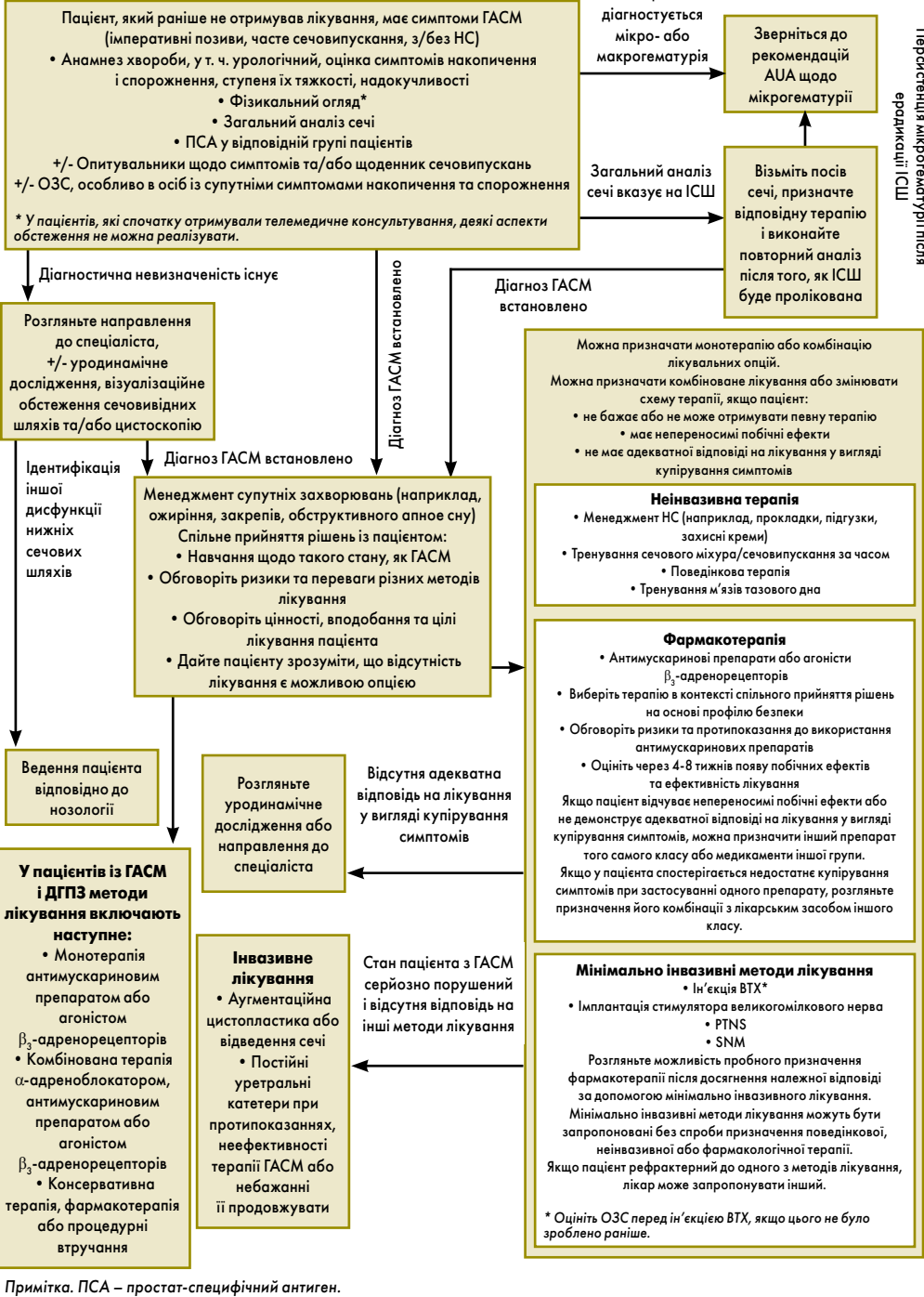


Рис. Алгоритм менеджменту ГАСМ

Твердження 13. Клініцист може пропонувати вибрані неінвазивні методи лікування кожному пацієнту з ГАСМ. (*Клінічний принцип*)

Неінвазивні методи лікування, такі як терапія м'язів тазового дна, PTNS, трансвагінальна електростимуляція та йога, відносяться до опцій консервативного лікування ГАСМ, які надаються медичним працівником і потребують участі пацієнта. Незважаючи на відмінні профілі безпеки всіх неінвазивних методів (невелика кількість побічних ефектів і високе співвідношенні ризику та користі), усі вони не мають еквівалентної ефективності, а їхня доказова база дуже різноманітна. Більшість неінвазивних методів вимагають тривалого дотримання пацієнтами лікувального режиму для підтримки довгострокового ефекту, тому хворих із ГАСМ слід проконсультувати перед початком курсу потенційно довічної терапії.

Твердження 14. У пацієнтів із ГАСМ, у яких симптоми не купіруються належним чином при монотерапії, клініцист може комбінувати один або декілька з наступного: поведінкову, неінвазивну, фармакотерапію та/або мінімально інвазивні втручання. (*Висновок експерта*)

Твердження 15. Слід поінформувати пацієнтів, що наразі немає достатніх доказів на підтримку використання нутрицевтиків, вітамінів, харчових добавок або трав'яних засобів для лікування ГАСМ. (*Висновок експерта*)

Фармакотерапія

Твердження 16. Клініцист повинен пропонувати антиму斯卡ринові препарати або агоністи β_3 -адренорецепторів пацієнтам із ГАСМ, щоб зменшити імперативні позиви, частоту сечовипускання та/або імперативне НС. (*Сильна рекомендація; рівень доказовості А*)

Згідно з доказовими даними, застосування пероральних антиму斯卡ринових препаратів і агоністів β_3 -адренорецепторів супроводжується зменшенням епізодів імперативних позивів, частоти сечовипускань та імперативного НС [8-17] порівняно з плацебо. Клінічні дослідження також продемонстрували, що препарати для лікування ГАСМ суттєво покращують інші параметри, включаючи загальну та залежну від стану здоров'я якість життя [10, 11, 14, 18-20], задоволеність лікуванням [9] і працездатність [21]. При цьому існує значна різниця в оцінюваних величинах ефектів [8-16], і, враховуючи відсутність доказів щодо переваги певної групи препаратів у контролі симптомів ГАСМ, експерти дійшли висновку, що ефективність антиму斯卡ринових препаратів та агоністів β_3 -адренорецепторів є зіставною. Крім того, важливо зазначити, що спостережуваний у деяких клінічних дослідженнях ефект плацебо є дуже сильним [22].

Твердження 17. Лікар має консультувати пацієнтів із ГАСМ щодо побічних ефектів усіх варіантів перорального лікування; останнє слід обирати на основі профілю побічних ефектів і в контексті спільного прийняття рішень. (*Клінічний принцип*)

Хоча ефективність препаратів для терапії ГАСМ може бути зіставною, їхні профілі безпеки різняться, зокрема антимускаринових препаратів та агоністів β_3 -адренорецепторів. Таким чином, клініцисту слід вибрати варіант фармакологічного лікування разом із пацієнтом у контексті спільного прийняття рішень, що включає вподобання та цінності останнього.

Твердження 18. Лікар повинен обговорити потенційний ризик розвитку деменції та когнітивних порушень із пацієнтами з ГАСМ, які вже приймають або яким лише призначено антимускаринові препарати. (*Клінічний принцип*)

Існують докази, які свідчать про зв'язок між прийомом антимускаринових препаратів та розвитком інцидентної деменції, яка може бути кумулятивною та дозозалежною [23]. Метааналіз 11 когортних досліджень і 3 досліджень типу «випадок – контроль» виявив, що прийом антимускаринових препаратів асоціюється з підвищеним ризиком загальної деменції та хвороби Альцгеймера [24]. Клініцист має враховувати потенційні когнітивні ризики в усіх групах пацієнтів при призначенні цих ліків довгостроковим курсом. Крім того, терапію зазвичай бажано починати з агоністів β_3 -адренорецепторів і тільки після цього призначати антимускаринові препарати [25].

Твердження 19. Лікар має призначати антимускаринові препарати з особливою обережністю хворим на ГАСМ із вузькокутовою глаукомою, порушенням евакуаторної функції шлунка або наявністю в анамнезі затримки сечі. (*Клінічний принцип*)

Слід враховувати додаткові міркування щодо призначення антимускаринових препаратів у пацієнтів із цукровим діабетом, попередніми операціями на черевній порожнині, вживанням наркотиків, склеродермією, гіпотиреозом, хворобою Паркінсона, розсіяним склерозом та будь-якими іншими патологіями, які можуть вплинути на спорожнення шлунка. Якщо в анамнезі хворого наявна затримка сечі або існує ризик її виникнення, слід оцінити ОЗС, а також після розгляду ризиків і переваг обговорити з ним можливе погіршення спорожнення сечового міхура.

Твердження 20. Клініцист має оцінювати в пацієнтів із ГАСМ ефективність фармакотерапії після її початку та ризик побічних ефектів. (*Висновок експерта*)

Експерти рекомендують оцінювати ефективність фармакотерапії ГАСМ, а також ризик появи побічних ефектів протягом 4–8 тижнів після її початку. У більшості клінічних досліджень передбачалася оцінка ефективності та безпеки лікування через 4 тижні, оскільки до цього часу дія медикаментів була очевидною [10–13, 16]. Такі заходи є вкрай важливими, щоб уникнути ситуації так званого медичного чистилища, у якому перебувають пацієнти, залишаючись у стані відсутності/мінімального купірування симптоматики або розвитку виражених побічних ефектів. Тим хворим, у яких не вдається досягти належного поліпшення стану, слід запропонувати змінити терапію.

Твердження 21. Пацієнтам із ГАСМ, у яких виникають непереносимі побічні ефекти або не вдається досягти належного купірування симптомів за допомогою препарату, показаного при ГАСМ, лікар може запропонувати інший лікарський засіб того самого або іншого класу для досягнення кращої переносимості та/або ефективності. *(Клінічний принцип)*

Агоністи β_3 -адренорецепторів, ймовірно, викликають менше поширених побічних ефектів, тому перехід на їх прийом може бути більш прийнятним для пацієнтів при збереженні ефективності лікування [27].

Твердження 22. Пацієнтам із ГАСМ, у яких не вдається досягти адекватного покращення стану за допомогою одного препарату, показаного при ГАСМ, клініцист може запропонувати комбіновану терапію лікарськими засобами іншого класу. *(Умовна рекомендація; рівень доказовості B)*

Хоча хворі часто розпочинають лікування з прийому одного препарату для купірування ГАСМ, багато хто з них може не відмітити бажаного ефекту. Лікар може запропонувати комбіновану терапію антимускариновим препаратом і агоністом β_3 -адренорецепторів, додавши лікарський засіб іншого класу.

Мінімально інвазивна терапія

Твердження 23. Клініцист має пропонувати мінімально інвазивні втручання пацієнтам із ГАСМ, які не можуть або не бажають отримувати поведінкову, неінвазивну або фармакологічну терапію. *(Клінічний принцип)*

Твердження 24. Лікар може запропонувати пацієнтам із ГАСМ, у контексті спільного прийняття рішень, мінімально інвазивну терапію, не вимагаючи спробувати поведінкове, неінвазивне або фармакологічне лікування. *(Висновок експерта)*

Твердження 25. Пацієнтам із ГАСМ без адекватної відповіді на фармакотерапію чи поведінкову терапію або в разі розвитку непереносимих побічних ефектів від зазначеного лікування клініцист повинен запропонувати SNM, стимуляцію великогомілкового нерва та/або інтрадетрузорну ін'єкцію ВТХ. *(Помірна рекомендація; рівень доказовості A)*

SNM, PTNS та імплантація стимулятора великогомілкового нерва продемонстрували ефективність у пацієнтів із ГАСМ щодо зменшення частоти сечовипускань, ніктурії, кількості епізодів імперативних позивів і НС при неадекватній відповіді або непереносимості іншої терапії [33] чи ВТХ [34, 35].

Одним із обмежень PTNS є необхідність для пацієнта повторних візитів до лікувального закладу. З метою вирішення цієї проблеми було розроблено та схвалено FDA два стимулятори-імпланти великогомілкового нерва [36].

Існують переконливі докази того, що інтрадетрузорна ін'єкція ВТХ у дозі 100 Од купірує симптоми ГАСМ у пацієнтів, які мали неадекватну відповідь на застосування антиму斯卡ринових препаратів [34, 37-40] та/або агоністів β_3 -адренорецепторів або якщо в них розвинулися непереносимі побічні ефекти на фоні такого лікування [41]. Доцільно уникати прийому антиму斯卡ринових препаратів та перейти безпосередньо до ін'єкцій ВТХ в осіб, які не можуть або не бажають пробувати приймати ці лікарські засоби [41].

Твердження 26. Клініцист повинен виміряти ОЗС у пацієнтів із ГАСМ перед виконанням інтрадетрузорної ін'єкції ВТХ. (*Клінічний принцип*)

Пацієнтам слід виміряти ОЗС перед ін'єкцією ВТХ і проконсультувати їх щодо ризику неповного спорожнення сечового міхура, що може вимагати проведення чистої періодичної катетеризації після процедури. У рандомізованих контрольованих дослідженнях показник ОЗС >100-200 мл використовувався як критерій виключення з них [34, 37, 40]. Тому автори наголошують, що слід бути обережними при виконанні ін'єкції ВТХ у хворих із ОЗС >100-200 мл.

Твердження 27. Лікар має оцінити ОЗС у пацієнтів із ГАСМ, симптоми яких не були усунені або послаблені адекватно після інтрадетрузорної ін'єкції ВТХ. (*Клінічний принцип*)

Приблизно через 2 тижні після початкової ін'єкції ВТХ у пацієнтів необхідно виміряти ОЗС, щоб оцінити ступінь покращення симптомів і виключити можливу затримку сечі. Якщо у пацієнта не спостерігається покращення стану після ін'єкції ВТХ, йому слід визначити ОЗС, провести загальний аналіз сечі та за показаннями – посів сечі, оскільки причиною симптомів може бути ІСШ або неповне спорожнення сечового міхура.

Твердження 28. Лікар повинен відмінити прийом пероральних препаратів у пацієнтів із ГАСМ, які належним чином відповідають на мінімально інвазивну процедуру, але фармакотерапію слід відновити, якщо ефективність такого лікування не зберігається. (*Висновок експерта*)

Твердження 29. Клініцист може виконувати уродинамічне дослідження у пацієнтів із ГАСМ, які не відповідають належним чином на фармакотерапію, або мінімально інвазивну терапію/процедури для подальшої оцінки функції сечового міхура та виключення інших розладів. (*Клінічний принцип*)

ГАСМ – це клінічний діагноз, який ґрунтується на наявності імперативних позивів до сечовипускання, тому уродинамічне дослідження не є обов'язковим для його встановлення. Однак у пацієнтів із нетиповими симптомами або неадекватною відповіддю на лікування можна розглянути питання про проведення цього дослідження. За винятком випадків, коли симптоми ГАСМ співіснують зі збільшеним ОЗС, що вимагає подальшого лікування, жоден уродинамічний параметр не є абсолютним протипоказанням до спроб інтервенційної терапії [42, 43].

Інвазивна терапія

Твердження 30. Клініцист може запропонувати аугментаційну цистопластику для збільшення сечового міхура або відведення сечі у пацієнтів із тяжкими симптомами ГАСМ, які не відповідають на всі інші терапевтичні втручання. *(Висновок експерта)*

Існує дуже невелика підгрупа пацієнтів із ГАСМ, які, незважаючи на призначення численних медикаментозних та інтервенційних методів лікування, відчувають стійке й виражене погіршення якості життя через недостатньо контрольовані симптоми ГАСМ. У таких хворих досвідчений лікар може розглянути можливість проведення інвазивних хірургічних процедур після всебічного обговорення потенційних ризиків, переваг та альтернатив, включаючи коротко- й довгострокову хірургічну захворюваність, потребу в чистій періодичній катетеризації та відсутність даних про наслідки щодо якості життя [4].

Постійні катетери

Твердження 31. Клініцист має рекомендувати пацієнтам із ГАСМ встановлення постійних уретральних або надлобкових катетерів лише тоді, коли терапія ГАСМ протипоказана, неефективна або більше не бажана, завжди в контексті спільного прийняття рішень через ризик заподіяння шкоди. *(Висновок експерта)*

Перш ніж прийняти рішення на користь даного виду лікування, важливо проконсультувати пацієнта щодо його потенційного довгострокового ризику, переваг та альтернатив. Хронічні постійні уретральні катетери можуть спричинити травму уретри, включаючи ерозію, стриктури, значне НС та потребу в реконструктивній хірургії. Таким чином, осіб, які обирають катетеризацію уретри, слід проконсультувати щодо важливості регулярного нагляду для виявлення та усунення потенційних ознак травмування уретри. Надлобкові трубки є кращим варіантом для хронічної постійної катетеризації через знижену ймовірність ушкодження уретри. Вони також можуть бути рекомендовані пацієнтам, які прагнуть зберегти здатність до сексуальної активності, або тим, хто відчуває дискомфорт в уретрі, пов'язаний із катетером. У той час як надлобкові трубки з меншою ймовірністю спричиняють уретральні ускладнення, їх встановлення пов'язане з такими потенційними ризиками, як перфорація кишечника або ушкодження судин. Частково цей ризик можна знизити за допомогою рутинного ультразвукового контролю при їх встановленні. Інші ускладнення, пов'язані з установленням надлобкових трубок, включають розвиток грануляційної тканини, кровотечу, ерозію місця встановлення катетера та втрату доступу для заміни катетера.

ДГПЗ і ГАСМ

Твердження 32. Лікар може запропонувати пацієнтам із ДГПЗ і надокучливими симптомами ГАСМ у контексті спільного прийняття рішень початкове лікування за допомогою неінвазивної терапії, фармакотерапії або мінімально інвазивних втручань. *(Висновок експерта)*

Можна запропонувати операції зі зменшення вихідного отвору сечового міхура пацієнтам із СНСШ і ДГПЗ. Зростає кількість хірургічних методів, які використовуються для лікування ДГПЗ і варіюються від мінімально інвазивних до інвазивних, із деякими процедурними міркуваннями, залежно від розміру та форми передміхурової залози. У чоловіків із ГАСМ, який ускладнював перебіг ДГПЗ, продемонстровано значне підвищення максимальної об'ємної швидкості сечовипускання (Q_{max}), зменшення ОСЗ і гіперактивності детрузора після трансуретральної резекції, гольмієвої лазерної енуклеації та фотовапоризації передміхурової залози. Пацієнти також мали значне зменшення СНСШ за Міжнародною шкалою оцінки простатичних симптомів (IPSS), частоти сечовипускань, імперативних позивів, ніктурії та НС [45]. При виборі на користь оперативного лікування клініцистам слід поінформувати пацієнтів, що після хірургічних втручань із приводу ДГПЗ з-поміж інших потенційних небажаних явищ у деяких випадках у них можуть знову розвинутися або погіршитися симптоми ГАСМ.

Твердження 33. Лікар повинен пропонувати пацієнтам із ДГПЗ і ГАСМ монотерапію антимускариновими препаратами чи агоністами β_3 -адренорецепторів або комбіновану терапію α -адреноблокатором і антимускариновим препаратом чи агоністом β_3 -адренорецепторів. *(Умовна рекомендація; рівень доказовості B)*

Клініцист може розглянути можливість фармакологічної терапії у пацієнтів із превалюючими симптомами ГАСМ і ДГПЗ, включаючи прийом антимускаринових препаратів, агоністів β_3 -адренорецепторів, антагоністів α -адренорецепторів, інгібіторів 5α -редуктази та інгібіторів фосфодіестерази 5-го типу. Антимускаринові препарати та агоністи β_3 -адренорецепторів ефективно купірують ГАСМ у цій популяції хворих як монотерапія, і хоча антимускаринові препарати можуть незначно збільшувати ОЗС, вони, ймовірно, не пов'язані зі значним підвищенням ризику затримки сечі серед пацієнтів із супутньою обструкцією вихідного отвору сечового міхура внаслідок ДГПЗ [46]. Ризик затримки сечі слід обговорити при призначенні цих медикаментів хворим із вихідним збільшеним ОЗС [47, 48]. Рандомізовані дослідження окремих антимускаринових препаратів і агоністів β_3 -адренорецепторів демонструють ефективність кожного з них у чоловіків із переважаючими симптомами ГАСМ [47-49].

Реферативний огляд підготувала Марина Малей

За матеріалами: Cameron A.P., Chung D.E., Dielubanza E.J. et al. The AUA/SUFU Guideline on the Diagnosis and Treatment of Idiopathic Overactive Bladder. Journal of Urology. 2024 Jul 1;212(1):11-20.

А. Пуньяла, К. Сзе, Дж. Віноград та співавт.,
 відділення урології Медичного коледжу Вайля Корнелла, м. Нью-Йорк, США

Екстракт Saw Palmetto у лікуванні хронічного простатиту: результати систематичного огляду 2024 року

Хронічний простатит (ХП) є поширеною урологічною патологією, яка вражає від 5 до 10% чоловіків протягом життя та є причиною майже 25% візитів до уролога [1]. Захворювання часто проявляється симптомами нижніх сечових шляхів (НСШ) або сексуальною дисфункцією, що супроводжуються болем і дискомфортом у ділянці таза. Відомо, що екстракт Saw Palmetto із плодів карликової пальми *Serenoa repens* забезпечує полегшення симптомів у пацієнтів із ХП. Пропонуємо до вашої уваги результати систематичного огляду, проведеного для визначення ефективності та безпеки екстракту *Serenoa repens* (SRE) у лікуванні ХП порівняно з існуючими схемами терапії та плацебо. Згідно з отриманими результатами, монотерапія SRE продемонструвала певні переваги порівняно з плацебо, однак найвища її ефективність спостерігалася при інтеграції в мультимодальне лікування, зокрема антибіотиками, при хронічному бактеріальному простатиті (II категорія). Майбутні дослідження можуть виявити конкретні доповнення, які оптимізують ефективність терапевтичних схем, що включають SRE.

Ключові слова: хронічний простатит, синдром хронічного тазового болю, доброякісна гіперплазія передміхурової залози, симптоми нижніх сечових шляхів, Індекс симптомів хронічного простатиту, фітотерапія, екстракт *Serenoa repens*, Saw Palmetto.

Етіологія ХП різноманітна й не повністю вивчена, а його клінічні прояви можуть бути досить неоднорідними, із великою варіабельністю у тривалості, локалізації та характеристиках больового синдрому, а також інших супутніх симптомів із боку сечостатевої системи.

Згідно з консенсусом Національних інститутів охорони здоров'я США (NIN), ХП класифікується на II категорію – хронічний бактеріальний простатит (ХБП) із чіткими ознаками хронічної рецидивуючої інфекції передміхурової залози (ПЗ) та III категорію – ХП/синдром хронічного тазового болю (СХТБ) без явних ознак інфекції.

У більшості хворих лікування ХП базується на категоріях NIN. При ХБП показана довгострокова, впродовж щонайменше 6 тижнів, антибіотикотерапія із застосуванням фторхінолонів у разі їх доброї переносимості. Натомість абактеріальний ХП/СХТБ зазвичай лікують α -адреноблокаторами в комбінації з коротким курсом нестероїдних протизапальних препаратів або інших проти-запальних агентів. Інгібітори 5 α -редуктази іноді розглядають у літніх чоловіків з утрудненим сечовипусканням, а інгібітори фосфодіестерази 5-го типу – при еректильній дисфункції [2].

Одним із фітотерапевтичних засобів, які представляють інтерес у контексті лікування захворювань ПЗ, є Saw Palmetto – рослинний ліпідний екстракт плодів американської карликової пальми *Serenoa repens*, а також традиційна терапія абактеріального простатиту. Нещодавня увага до екстракту Saw Palmetto пояснюється його перевагами, які спостерігаються при СНСШ, що виникають на фоні доброякісної гіперплазії передміхурової залози (ДГПЗ) [3]. Утім загальний ефект SRE при ДГПЗ залишається недостатньо доведеним: деякі клінічні випробування не виявили переваг такої терапії у цієї категорії пацієнтів [4, 5], тоді як багато інших досліджень встановили певну її користь [6, 7]. Міжнародна група експертів-урологів нещодавно опублікувала консенсусну заяву, у якій на основі результатів 58 досліджень рекомендує SRE при легкій та помірній ДГПЗ [8]. У гайдлайні Американської урологічної асоціації зазначено, що два великі дослідження (STEP, 2006; CAMUS, 2011) не виявили значного ефекту фітотерапії щодо ДГПЗ, разом із тим визнають, що існує багато досліджень на користь SRE. Настанови не містять детального огляду літератури та рекомендацій щодо лікування, що включає прийом SRE [9].

Плоди *Serenoa repens* містять від 10 до 15% ліпідів, які зазвичай екстрагують за допомогою розчинника, як правило, гексану, етанолу або надкритичного діоксиду вуглецю, для створення ліпідостеролового продукту, що містить >70% вільних жирних кислот і фітостеролів. Більшість комерційно доступних ліпідостеролових екстрактів виготовлені з використанням гексану через обмежену кількість даних щодо інших розчинників. Порошкоподібні добавки, чаї, настоянки, капсули та тверді екстракти також безпосередньо синтезуються з плодів, але ці продукти не мають даних на підтвердження їх ефективності; крім того, вони відрізняються фармакологічно від ліпідостеролових екстрактів [6].

Вважається, що ліпідостеролові SRE купірують симптоми ХП за допомогою кількох ймовірних механізмів, включаючи інгібування синтезу андрогенів та ізоферментів 5 α -редуктази, антагонізм мускаринових рецепторів і протизапальну дію в метаболізмі арахідонової кислоти як подвійного інгібітора циклооксигенази та 5-ліпооксигенази [9-13]. Однак у великому проспективному дослідженні досі не було встановлено чіткої клінічної користі SRE, натомість за останнє десятиліття проведено кілька менш масштабних досліджень.

Мета систематичного огляду – визначити ефективність і безпечність застосування SRE порівняно з існуючими схемами лікування та плацебо у чоловіків із ХП.

Стратегія пошуку та включені дослідження

Цей систематичний огляд було проведено з урахуванням «Бажаних інструментів звітності для систематичних оглядів і метааналізів» (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses – PRISMA) [14]. У грудні 2021 року вчені провели систематичний пошук у базах даних PubMed, Scopus, CINAHL, Embase, Cochrane Library та Web of Science, щоб виокремити всі проспективні та ретроспективні дослідження з оцінювання терапевтичної схеми, безпечності та ефективності Saw Palmetto в лікуванні ХП/СХТБ (таблиця).

Таблиця. Розподіл включених у систематичний огляд досліджень відповідно до консенсусної класифікації простатиту NIH

Консенсусна класифікація простатиту NIH	Дослідження
Виключно II категорія: ХБП	n=7; Magri et al. [15]; Cai et al. [16]; Stamatou, Pierris [17]; Busetto et al. [18]; Stamatou, Moschouris [19]; Cai et al. [20]; Chiancone et al. [21]
Виключно III категорія: ХП/СХТБ, хронічний абактеріальний простатит	n=8; Kaplan et al. [22]; Giannantoni et al. [23]; Magri et al. [24]; Giannusso et al. [25]; Macchione et al. [26]; Gorpynchenko et al. [27]; Gorpynchenko et al. [28]; Zhang et al. [3]
Виключно IIIA категорія (запальний ХП/СХТБ)	n=1; Morgia et al. [29]
II або III категорія	n=1; Kravchick et al. [30]
Не включені/виключені за категоризацією NIH	n=4; Giulianelli et al. [31]; Marzano et al. [32]; Gallo [33]; Gravas et al. [34]

До систематичного огляду було включено 11 рандомізованих контрольованих досліджень (РКД): одне – просте (одиничне) сліпе РКД, два – подвійні сліпі РКД, два – проспективні нерандомізовані порівняльні дослідження, три – проспективні непорівняльні та два – обсерваційні дослідження.

Терапія із застосуванням SRE ефективніша за плацебо

У представленому огляді автори двох досліджень безпосередньо порівнювали ефективність монотерапії SRE та плацебо [3, 34]. Zhang et al. виявили, що монотерапія SRE впродовж 12 тижнів у 221 пацієнта із простатитом III категорії мала вищий рівень клінічної відповіді (73,0% проти 32,9%; $p < 0,0001$) і покращувала загальний бал за шкалою Індексу симптомів хронічного простатиту NIH (NIH-CPSI) ($2,93 \pm 3,12$ при монотерапії проти $1,41 \pm 3,70$ у групі плацебо; $p = 0,03$). Крім того, було відмічено покращення за підшкалами NIH-CPSI сечостатевих симптомів ($0,80 \pm 1,52$ проти $0,19 \pm 1,50$; $p = 0,004$) через 2 тижні від початку терапії; болю ($3,02 \pm 3,74$ проти $1,99 \pm 3,03$; $p = 0,04$) через 4 тижні та якості життя ($1,15 \pm 1,57$ проти $0,64 \pm 1,56$ у групі плацебо; $p = 0,03$) через 4 тижні. У пацієнтів із помірним та тяжким ХП/СХТБ монотерапія SRE значно поліпшувала еректильну функцію за Міжнародним індексом еректильної функції (IIEF-5) ($+0,95$ бала при помірній симптоматиці; $+2,31$ бала – при тяжкій; $p < 0,05$). Кількість побічних ефектів була зіставною між групами ($p = 0,686$); у 4 чоловіків спостерігалися несерйозні побічні ефекти [3].

Результати Zhang et al. були підтверджені попереднім проспективним когортним дослідженням Giulianelli et al. [31] за участю 591 пацієнта із хронічним доброякісним запальним захворюванням ПЗ, усі з яких отримували монотерапію SRE протягом 12 тижнів. Це дослідження показало покращення загальної оцінки за шкалою NIH-CPSI ($p < 0,0001$), Міжнародною шкалою оцінки простатичних

симптомів (IPSS) ($p < 0,0001$), шкалою IIEF-5 ($p < 0,0055$), показниками простат-специфічного антигена (ПСА) ($p < 0,0001$) і максимальної об'ємної швидкості сечовипускання (Q_{max}) ($p < 0,0001$).

Gravas et al. [34] порівнювали ефекти гексанового ліпідостеролового SRE (HESr) із плацебо у 97 пацієнтів, у яких було діагностовано запалення ПЗ за даними трансректальної біопсії під ультразвуковим контролем. Від початкової до повторної біопсії через 6 міс після операції у групі лікування спостерігалось значне зниження загального показника запалення за шкалою Itranі (1,55-0,79; $p = 0,001$) порівняно із групою плацебо. При використанні імуногістохімічного фарбування антитілами до Т-, В-лейкоцитів і поверхневих маркерів макрофагів автори фіксували значне зниження експресії CD3, CD4, CD8, CD20 і CD163 у групі HESr.

Порівняння SRE з іншими засобами у схемах монотерапії ХП показало змішані результати

Порівняно з існуючими схемами монотерапії ХП ізольоване застосування SRE не продемонструвало чіткого покращення симптоматики. Kaplan et al. та Kravchick et al. порівнювали ефективність SRE з фінастеридом 5 мг/добу та тамсулозином 0,4 мг/добу відповідно [22, 30]. Kaplan et al. [22] спостерігали за 64 чоловіками із ХП III категорії, які отримували антибіотики та α -адреноблокатори (52 пацієнти з 64). Учасники випадковим чином були розподілені на групи прийому фінастериду 5 мг/добу або SRE 325 мг/добу протягом року. У результаті показник CPSI значно знизився в групі фінастериду (23,9-18,1; $p < 0,003$), але не в групі SRE (24,7-24,6; $p = 0,41$). Статистично значуще покращення показника CPSI спостерігалось через 3 міс прийому SRE, ймовірно, за рахунок властивого йому протизапальної дії. Однак відсутність ефекту від терапії частково може бути пояснена попереднім застосуванням у цієї когорти чоловіків антибіотиків та α -адреноблокаторів.

Kravchick et al. [30] обстежили 157 хворих на ХП (II або III категорія), рандомізованих в окремі групи лікування SRE 320 мг/добу та тамсулозином 0,4 мг/добу впродовж 6 тижнів. Значне поліпшення показників CPSI мало місце у 75,7 та 72,3% пацієнтів, які отримували SRE і тамсулозин відповідно. При цьому більш істотне покращення за підшкалою болю спостерігалось у групі SRE порівняно з тамсулозином (-4,13 проти -1,79; $p < 0,04$).

Незважаючи на те що в дослідженні брали участь пацієнти із простатитом II і III категорій, бактеріальна інфекція діагностувалася лише у 11,2% досліджуваної когорти; крім того, не було істотної різниці у призначенні лікування за категоріями. На відміну від тамсулозину SRE продемонстрував значне покращення загальної оцінки за шкалою NIH-CPSI (-8,19; $p < 0,05$) і показників за підшкалою болю (-5,3; $p < 0,03$) при його додаванні після антибактеріальної, антихламідійної терапії та лікування вірусу простого герпесу.

Кожне із цих досліджень продемонструвало, що монотерапія SRE сприяла значному купіруванню симптоматики щонайменше в одній часовій точці. Хоча слід враховувати вплив попередньої терапії антибіотиками та α -адреноблокаторами, відмінності у відповіді на лікування можуть бути пов'язані з його тривалістю, вибором препарату SRE та відмінностями між досліджуваними.

Монотерапія SRE не перевершує ефективність мультимодального лікування

Згідно з результатами п'яти досліджень, монотерапія SRE продемонструвала нижчу ефективність порівняно з мультимодальним лікуванням, включаючи застосування інших фітосполук та багатокомпонентних препаратів, що містили SRE [21, 24–26, 35]. Ці дані відповідають результатам попередніх досліджень, згідно з якими тривала монотерапія супроводжувалася покращенням показників за шкалою NIH-CPSI лише в приблизно однієї третини пацієнтів із рефрактерним до лікування ХП/СХТБ порівняно з мультимодальним лікуванням [36].

SRE підвищує ефективність мультимодальної терапії ХП II категорії

П'ять досліджень у сукупності надали докази, що підтверджують користь додавання SRE до мультимодальної схеми, включаючи антибіотики, при ХБП, або простатиті II категорії [16–20]. Такі комбіновані схеми були відносно безпечними й не спричиняли побічних ефектів, які б впливали на ефективність або прихильність до лікування.

В італійському дослідженні Cai et al. [16] спостерігали за 143 пацієнтами із ХБП (II категорія), за винятком осіб, інфікованих *Chlamydia trachomatis*. Усі досліджувані отримували пруліфлоксацин 600 мг/добу протягом 14 днів і SRE 160 мг/добу, екстракт кропиви (*Urtica dioica*) 120 мг/добу і комбінований засіб, що містив кверцитин 100 мг/добу і куркумін 200 мг/добу, упродовж 14 днів (група А). У групі Б додаткового до антибіотикотерапії лікування не призначали. Через 1 міс було встановлено значні відмінності у частоті усунення симптомів (89,6% проти 27% у групах А та Б відповідно; $p < 0,0001$), їх тяжкості та якості життя ($p < 0,0001$). Через 6 міс у групі А не було зафіксованого жодного випадку рецидиву, у групі Б – у двох із 37 пацієнтів.

Пізніше група цих авторів залучила в дослідження 79 пацієнтів із ХБП, яких рандомізували у групу А: прийом левофлоксацину 500 мг/добу, комбінованих засобів, до складу одного з яких входили SRE 537 мг/добу, L-селенометіонін 55 мкг/добу та екстракт лікопину *Solanum lycopersicum* L. 4 мг/добу, а до складу другого – бромелайн 500 мг/добу, метилсульфонілметан 900 мг/добу та аскорбінова кислота 500 мг/добу, протягом 14 днів, а також групу Б, у якій призначали лише левофлоксацин [20]. У пацієнтів групи А було продемонстровано значне покращення показників за шкалою NIH-CPSI ($p < 0,01$) та оцінки за шкалою IPSS ($p < 0,05$) порівняно з вихідним рівнем ($p < 0,01$; $p < 0,05$) і групою Б ($p < 0,05$) відповідно, а також зменшення кількості випадків рецидивування (2,5% проти 17,9%; $p = 0,02$).

Stamatio і Pierris [17] опублікували у 2013 році дослідження за участю 56 пацієнтів із ХБП, які приймали або пруліфлоксацин 600 мг/добу і SRE упродовж 8 тижнів, або лише пруліфлоксацин протягом 15 днів. Учені виявили статистично значущі відмінності між двома групами щодо регресії болю ($p = 0,022$) та відсутність статистично значущої різниці щодо ерадикації бактерій ($p = 0,326$). Покращення еректильної функції було однаково досягнуто в обох групах, однак купірування СНСШ було більш значним у групі SRE, особливо після завершення антибіотикотерапії.

У дослідженні Busetto et al. [18] брали участь 210 пацієнтів із ХБП, які приймали пруліфлоксацин 600 мг/добу протягом 21 дня та комбінацію SRE 320 мг/добу + *Lactobacillus sporogenes* 200 мг/добу + арбутин 100 мг/добу протягом 30 днів або лише пруліфлоксацин. Група мультимодального лікування продемонструвала нижчу

частоту рецидивів через 2 міс (7,8% проти 27,6%). Крім того, у цих чоловіків спостерігалось більш виражене покращення показників за шкалою NIH-CPSI, і цей ефект посилювався до 6 міс спостереження.

Мультимодальна терапія, що включає прийом SRE, покращує контроль запалення

Автори чотирьох непорівняльних досліджень оцінювали ефект від додавання SRE до схеми мультимодальної терапії, у результаті встановивши пригнічення запального процесу, але при цьому обмежене зменшення загального тягаря симптомів ХБП, особливо у випадку мікст-інфекції.

Magri et al. [15] досліджували переваги 6-тижневої схеми лікування SRE 640 мг/добу в комбінації з антибіотиками (ципрофлоксацин 500 мг й азитроміцин 500 мг) та альфузозином пролонгованого вивільнення (ER) 10 мг/добу у 137 пацієнтів із ХБП. Відповідно до даних культурального дослідження, у 64,2% чоловіків мало місце розрив запалення. Лікування за цією схемою повторно призначили 36 із решти 49 пацієнтів, серед яких 27 (75%) осіб мали позитивний посів сечі. Сукупна частота розриву становила 83,9% зі статистично значущим покращенням ($p < 0,0001$) Q_{\max} , об'єму сечовипускання, симптомів болю, іритативних розладів та загальної оцінки за шкалою NIH-CPSI після циклів лікування. У 78,8% пацієнтів не було зафіксовано рецидивів через 30 міс після лікування. Хворі, які потребували другого циклу терапії (38,8%), мали мікст-інфекцію; їхня менш виражена відповідь на перший цикл лікування могла бути пов'язана з наявністю на вихідному етапі бактеріального компоненту захворювання.

Gallo [33] вивчав ефективність мультимодальної терапії впродовж 3 міс у пацієнтів зі стійким підвищенням рівня ПСА > 4 нг/мл і негативною біопсією щодо раку ПЗ, що включала прийом SRE (320 мг/добу), німесулід (100 мг двічі на добу протягом одного тижня кожного місяця), бромелайну (200 мг двічі на добу) і кверцетину (250 мг двічі на добу), без призначення антибіотиків. Зниження рівня ПСА було найбільш вираженим у пацієнтів із гістологічними ознаками запалення під час попередньої біопсії ПЗ (7,3-4,6 нг/мл; $p < 0,0001$ проти 7,2-7 нг/мл; $p = 0,0005$).

У двох непорівняльних дослідженнях Gorpunchenko et al. (2019; 2021) оцінювали ефективність прийому SRE (320 мг/добу, тривалістю 6 міс) у комбінації з диклофенаком натрію (100 мг/добу, 2 тиж) і тамсулозином (0,4 мг/добу, 1 міс) у пацієнтів віком 18-45 років із простатитом III категорії [27, 28]. В обох дослідженнях автори відслідковували зміни симптомів за шкалою NIH-CPSI, урофлоуметричних параметрів, а також рівнів фактора некрозу пухлини α (TNF- α) та інтерлейкіну 10 (IL-10) в еякуляті. У дослідженні 2019 року підвищення швидкості сечовипускання, купірування дизурії та болю спостерігалися у 72% осіб через 6 міс лікування. При цьому концентрація TNF- α була значно нижчою, а концентрація IL-10 – значно вищою ($p < 0,05$) у всій когорті. Проте в 11 із 32 пацієнтів у цілому рівні цитокінів не відрізнялися від таких до лікування. Дослідження 2021 року мало на меті збалансувати учасників щодо ефективності застосування в них антибіотиків при ХП/СХТБ в анамнезі, при цьому половина когорти ($n = 37$) продемонструвала успішну відповідь на антибіотики в минулому, а інша половина ($n = 37$) – не мала такого ефекту. В обох групах мало місце

зіставне покращення загальної швидкості потоку сечі та оцінки за шкалою NIH-CPSI ≥ 6 балів, однак поліпшення за підшкалою симптомів на фоні лікування було значно нижчим ($p < 0,05$) у пацієнтів із попередньою успішною відповіддю на антибіотики.

Ці результати можуть свідчити про покращення запального цитокінового профілю та купірування симптомів порівняно з вихідним рівнем, але в обмеженій кількості пацієнтів. Бактеріальний компонент ХП/СХТБ може перешкоджати ефективній відповіді на мультимодальну терапію. Крім того, антибіотики можуть бути більш ефективними через їхні додаткові ефекти.

Обговорення

Монотерапія SRE показала змішані результати порівняно з іншими монотерапіями ХП. В одному дослідженні SRE не покращив суттєво показники за шкалою NIH-CPSI протягом року порівняно з фінастеридом [22]. Інше дослідження показало, що SRE і тамсулозин поліпшили показники за шкалою NIH-CPSI, при цьому прийом SRE супроводжувався більш вираженим купіруванням болю [30]. Однак відповідь на лікування змінювалася залежно від таких факторів, як його тривалість, лікарська форма препаратів SRE та використання антибіотиків або α -адреноблокаторів перед терапією, що ускладнює чіткі висновки про ефективність SRE порівняно з іншими методами.

У лікуванні ХП монотерапія SRE є такою ж або менш ефективною, ніж мультимодальна терапія. Кілька досліджень порівнювали монотерапію SRE з мультимодальним лікуванням, включаючи застосування інших фітотерапевтичних засобів та багатокомпонентних препаратів, що містять SRE [21, 24-26, 35]. У більшості випадків мультимодальна терапія продемонструвала однакову або вищу ефективність у покращенні різних показників, пов'язаних із простатитом, включаючи оцінку за шкалами NIH-CPSI, IPSS і якість життя. Прийом SRE сприяв певному покращенню цих показників, але цей ефект не був таким значним, як при мультимодальному лікуванні. Відмінності у відповіді на терапію можуть бути пов'язані з її тривалістю, лікарськими формами препаратів та ступенем тяжкості простатиту. Загалом, ці результати свідчать, що терапія SRE не поступається мультимодальному лікуванню ХП.

Деякі дослідження демонструють, що додавання SRE до мультимодальної схеми лікування з антибіотиками може посилювати його ефект у хворих на ХБП (II категорія) [16-20]. Такі комбінації були загалом безпечними й не призводили до сильно виражених побічних ефектів, які б знижували ефективність лікування або прихильність до нього.

Додаткові дослідження також виявили переваги поєднання антибіотиків із прийомом SRE та інших фітотерапевтичних сполук у лікуванні ХБП. Загалом, ці результати свідчать про те, що SRE може підвищувати ефективність мультимодальної терапії на основі антибіотиків у пацієнтів із простатитом II категорії.

Два дослідження, проведені Goryunchenko et al. в Україні, продемонстрували покращення швидкості сечовипускання, усунення дизурії та болю у хворих на простатит III категорії на фоні 6-місячної мультимодальної терапії, що передбачала застосування SRE [27, 28]. У ході цих досліджень також ідентифіковано зміни

цитокінових профілей, при цьому в деяких пацієнтів мало місце значне зниження вмісту запальних цитокінів, тоді як в інших не спостерігалось жодних відмінностей порівняно з початковим етапом. Таким чином, отримані результати свідчать, що мультимодальна терапія із SRE може сприяти усуненню запалення та купіруванню патологічної симптоматики у частини пацієнтів, однак бактеріальний компонент їхнього захворювання або попередня відповідь на антибіотики можуть впливати на ефективність цього підходу. У деяких випадках антибіотики можуть мати більш виражену додаткову дію.

Висновки

Монотерапія SRE забезпечувала покращення контролю симптомів та запалення порівняно із плацебо, хоча і в невеликій кількості досліджень та з обмеженим періодом спостереження за рецидивуванням. При безпосередньому порівнянні з α -адреноблокаторами або інгібіторами 5α -редуктази прийом SRE продемонстрував неоднозначні результати і не мав вищої ефективності як монотерапія. Мультимодальні схеми лікування були більш дієвими у пацієнтів із простатитом як II, так і III категорії, що вказує на доцільність використання SRE як компонента такої схеми. Зокрема, додавання SRE до антибіотиків допомогло підвищити їхню ефективність при лікуванні простатиту II категорії (ХБП). Непорівняльні дослідження свідчать про те, що нижча ефективність мультимодального лікування основного захворювання без застосування антибіотиків зумовлена наявністю бактеріального компонента. Зрештою, подальші дослідження мають вивчити можливість підвищення ефективності схем лікування, що включають SRE, для оптимізації контролю болю, запалення та підвищення якості життя у пацієнтів із ХП.

Реферативний огляд підготувала Марина Малей

За матеріалами: Punyala A., Sze C., Winograd J. et al. Saw Palmetto Treatment for Prostatitis: A Systematic Review of the Literature. JU Open Plus 2(2): e00009, February 2024.

Довідка від редакції

У світовій урологічній практиці SRE успішно застосовується з метою зменшення СНСШ, асоційованих із ДГПЗ і ХП, будучи загальноприйнятим підходом до консервативної терапії у цієї категорії хворих. В Україні перше місце в рейтингу безрецептурних медикаментів для лікування захворювань передміхурової залози серед лікарських засобів на основі SRE займає препарат Простамол® Уно (виробництво «Берлін-Хемі АГ», Німеччина). Препарат містить густий етанольний екстракт із плодів *Serenoa repens* у дозуванні 320 мг у кожній капсулі. Простамол® Уно є препаратом, добре вивченим у ході як коротко-, так і довгострокових (тривалістю до 15 років) плацебо-контрольованих і спостережних досліджень.

Простамол® Уно показаний для терапії СНСШ при ДГПЗ легкого та середнього ступенів, а також при ХП. Препарат діє на різні патогенетичні ланки ДГПЗ. Механізм дії SRE проявляється його здатністю зменшувати активність 5 α -редуктази, яка каталізує перетворення тестостерону на дигідротестостерон, й ароматази, що забезпечує утворення естрогенів із тестостерону. Отже, рівні дигідротестостерону та естрогенів, що сприяють росту простати, залишаються низькими. До того ж препарат інгібує активність циклооксигенази 1 і 2 типів та ліпооксигенази, які регулюють синтез простагландинів і лейкотрієнів, виявляючи протизапальну та протинабрякову дію.

Зареєстрований на ринку України понад 20 років тому, Простамол® Уно впродовж цього часу довів свою ефективність завдяки антиандрогенній, антипроліферативній і протизапальній дії, спрямованій на запобігання прогресуванню ДГПЗ. Прийом Простамол® Уно супроводжується значним зменшенням вираженості простатичних симптомів і підвищенням якості життя пацієнтів. Крім того, препарат не змінює концентрацію ПСА, не чинить негативного впливу на ерекtilьну функцію й за умов тривалого прийому має потенціал до її покращення.

Окрім високого профілю безпеки до переваг Простамол® Уно можна додати його добру переносимість, доступну вартість і зручність застосування: препарат приймають по одній м'якій капсулі 1 раз на добу в один і той самий час. М'яку капсулу слід ковтати цілою після їди і запивати достатньою кількістю рідини. Тривалість лікування залежить від виду, ступеня тяжкості та перебігу захворювання і не обмежена часом. Регулярний щоденний прийом є особливо важливим для успіху лікування. Зменшення вираженості симптомів захворювання можна очікувати лише через 6 тижнів. Повна ефективність може бути досягнута не раніше ніж через 3 місяці лікування.

①

Дж. Кранц^{1,2}, **Р. Бартолетті**³, **Ф. Брює**^{4,5} та співавт.

¹ Кафедра урології та дитячої урології, Рейнсько-Вестфальський технічний університет Аахена, Німеччина

² Кафедра урології та трансплантації нирок, Університет Мартіна Лютера, м. Галле, Німеччина

³ Кафедра трансляційних досліджень та нових технологій, Пізанський університет, м. Піза, Італія

⁴ Кафедра урології, лікарня Бретонно Регіонального університетського центру м. Тура, Франція

⁵ Університет Франсуа Рабле, м. Тур, Франція

Рекомендації ЄАУ 2024 щодо менеджменту урологічних інфекцій: цистит, пієлонефрит, катетер-асоційовані ІСШ, уросепсис

Інфекції сечовивідних шляхів (ІСШ) є одними з найпоширеніших бактерійних інфекцій, у діагностиці, лікуванні та профілактиці яких беруть участь лікарі різних спеціальностей [1]. Комісія Європейської асоціації урології (ЄАУ) з урологічних інфекцій розробила клінічну настанову з метою надати медичним працівникам інформацію та рекомендації щодо діагностики, лікування та профілактики ІСШ згідно із принципами доказової медицини.

Ключові слова: інфекції сечовивідних шляхів, безсимптомна бактеріурія, неускладнений цистит, неускладнений пієлонефрит, катетер-асоційовані інфекції сечовивідних шляхів, антимікробна терапія, фторхінолони, ципрофлоксацин, нітрофурантоїн, фосфоміцину трометамол, цефалоспорины.

Класифікація ІСШ

Клінічний спектр ІСШ неоднорідний, від доброякісних до загрозливих для життя інфекцій [2, 6-9], із важливими відмінностями як у діагностиці, так і в лікуванні. Саме тому стратифікація пацієнтів має вирішальне значення. Існує декілька класифікаційних систем для опису та систематизації ІСШ, в основі яких лежить загальне обґрунтування того, що ризики рецидивування, прогресування, хронічного перебігу та тяжких наслідків є вищими для ускладнених ІСШ, ніж для неускладнених [2] (рисунок).

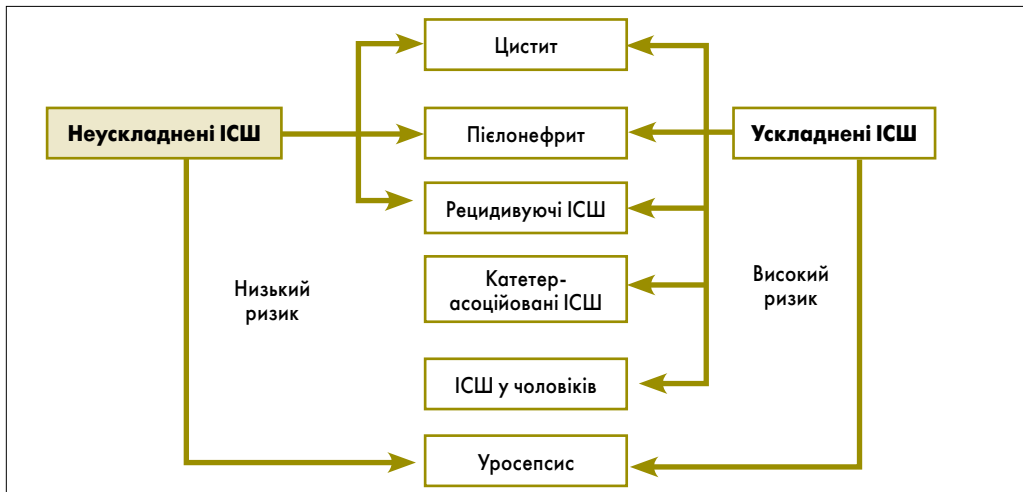


Рис. Концепція диференціації неускладнених та ускладнених ІСШ

Безсимптомна бактеріурія в дорослих

Безсимптомна бактеріурія (ББ) є поширеним явищем і відповідає коменсальній колонізації [10]. У пацієнта без симптомів із боку сечовивідних шляхів ББ визначається як ріст бактерій $>10^5$ КУО/мл у двох послідовних середніх зразках сечі у жінок [11] і в одному зразку – у чоловіків [12]. Спектр бактерій при ББ подібний до такого при неускладнених або ускладнених ІСШ, залежно від наявності факторів ризику.

Клінічні дослідження показали, що ББ може захистити від суперінфікування симптомною ІСШ, тому її слід лікувати лише у випадках доведеної користі для пацієнта, щоб уникнути ризику антимікробної резистентності та ерадикації потенційно протективних штамів при ББ [14, 15] (табл. 1).

Таблиця 1. Рекомендації щодо лікування ББ

Рекомендація	Сила рекомендації
Не проводити скринінг або лікування ББ у наступних випадках: <ul style="list-style-type: none"> - жінки без факторів ризику - пацієнти з добре контрольованим цукровим діабетом - жінки в постменопаузі - пацієнти похилого віку, які перебувають у стаціонарі - пацієнти з дисфункціональними й/або реконструйованими нижніми сечовивідними шляхами - пацієнти із трансплантованою ниркою - пацієнти перед операцією з ендопротезування - пацієнти з рецидивуючими ІСШ (рІСШ) 	Сильна
Не проводити скринінг і не лікувати ББ у пацієнтів перед серцево-судинними операціями	Слабка
Проводити скринінг і лікування ББ перед урологічними втручаннями, що передбачають ушкодження слизової оболонки	Сильна
Виявлення та лікування ББ у вагітних за допомогою стандартного короткого курсу антибактеріальної терапії або одноразового прийому фосфоміцину триметамолу	Слабка

Неускладнений цистит

Неускладнений цистит визначається як гострий, спорадичний або рецидивуючий цистит у невагітних жінок без відомих анатомічних або функціональних аномалій сечовивідних шляхів і без супутніх захворювань. Фактори ризику: статевий акт, використання сперміцидів, новий статевий партнер, наявність ІСШ в анамнезі матері, а також перенесені в дитинстві ІСШ.

Більшість випадків неускладненого циститу спричинені *Escherichia coli*. Діагноз неускладненого циститу з високою ймовірністю можна поставити на основі анамнезу, сфокусованого на симптомах із боку нижніх сечовивідних шляхів (дизурія, частота та ургентність позивів) і відсутності вагінальних виділень [17, 18]. У жінок похилого віку сечостатевої симптоми не обов'язково пов'язані з циститом [19, 20]. У пацієнток із типовими симптомами неускладненого циститу аналіз сечі (посів сечі, експрес-тестування за допомогою смужок) сприяє лише мінімальному підвищенню точності діагностики [21]. Однак, якщо діагноз незрозумілий, тестування за допомогою смужок може підвищити ймовірність діагностування неускладненого циститу [22, 23]. Посів сечі рекомендований у наступних випадках: підозра на гострий пієлонефрит; симптоми, що не зникають або рецидивують впродовж 4 тижнів

після завершення лікування; жінки з нетиповими симптомами та/або вагітні. У жінок із легкими або помірними симптомами можна розглянути симптоматичну терапію (наприклад, ібупрофен) як альтернативу антимікробному лікуванню після узгодження з окремими пацієнтами [24-27].

Обираючи антимікробну терапію, слід керуватися такими факторами [17]:

- спектр та чутливість етіологічних збудників;
- ефективність за конкретним показанням у клінічних дослідженнях;
- переносимість та побічні реакції;
- несприятливий вплив на навколишнє середовище;
- вартість і/або доступність.

Рекомендовані схеми антимікробної терапії неускладненого циститу наведені в табл. 2.

Таблиця 2. Рекомендовані схеми антимікробної терапії неускладненого циститу			
Антимікробний засіб	Добова доза	Тривалість терапії	Коментар
Препарати першої лінії у жінок			
Фосфоміцину трометамол	3 г 1 раз одноразово	1 день	Рекомендовано лише жінкам з неускладненим циститом
Нітрофурантоїн макрокристали	50-100 мг 4 рази/добу	5 днів	
Нітрофурантоїну моногідрат або макрокристали	100 мг 2 рази/добу	5 днів	
Нітрофурантоїн макрокристали пролонгованої дії	100 мг 2 рази/добу	5 днів	
Півмецилінам	400 мг 3 рази/добу	3-5 днів	
Альтернативні препарати			
Цефалоспорины (наприклад, цефадроксил)	500 мг 2 рази/добу	3 дні	Або аналоги
Якщо локальна резистентність <i>E. coli</i> становить <20%			
Триметоприм	200 мг 2 рази/добу	5 днів	Окрім I триместру вагітності
Триметоприм/сульфаметоксазол	160/800 мг 2 рази/добу	3 дні	Окрім I триместру вагітності
Лікування чоловіків			
Триметоприм/сульфаметоксазол	160/800 мг 2 рази/добу	7 днів	Фторхінолони, показані виключно чоловікам, також можуть бути призначені відповідно до локальних показників тестів на чутливість уропатогенів до антимікробних препаратів



Фурадонін®

Нітрофурантоїн 100 мг № 20

Легкість в вирішенні
проблеми інфекцій
сечовивідних шляхів¹



Широкий спектр дії – активний щодо більшості бактерій, які спричиняють інфекції сечовивідних шляхів^{1, 2}



Мінімальний ризик розвитку резистентності патогенних мікроорганізмів^{2, 3}



Не змінює мікрофлору кишківника⁴



Зручний у застосуванні: приймати по 1 таблетці двічі на добу 7 днів¹

Посилання:

1. Інструкція для медичного застосування лікарського засобу Фурадонін від 22.02.2021 №301 UA/378701/01
2. Синякова Л.А., Косова И.В. Антибактериальная терапия острых циститов. РМЖ, № 7 от 09.04.2005, стр. 478. https://www.rmj.ru/articles/obshchie-stati/Antibakterialnaya_terapiya_ostryh_cistitov/#ixzz7DshABVd9 Дата запроса 02.12.2021.
3. Ryan PP, Kleopfer BC, Eberhart RM, Price CS. Antimicrobial resistance patterns in urinary E. coli isolates after a change in a single center's guidelines for uncomplicated cystitis in ambulatory settings. Infect Control Hosp Epidemiol. 2019;40(3):600-602. doi:10.1017/ice.2019.52
4. Stewardson AJ, Galia N, François P, et al. Collateral damage from oral ciprofloxacin versus nitrofurantoin in outpatients with urinary tract infections: a culture-free analysis of gut microbiota. Clin Microbiol Infect. 2015;21(4). doi:10.1016/j.cmi.2014.11.016

Для розміщення у спеціалізованих виданнях, призначених виключно для професіоналів сфери охорони здоров'я, а також для розповсюдження під час проведення семінарів, конференцій, симпозиумів на медичну тематику або у якості індивідуально спрямованої інформації згідно потреб конкретних професіоналів сфери охорони здоров'я.

При підозрі на побічні реакції, з питаннями щодо якості та помилок при застосуванні лікарських засобів ТОВ «ОлайнФарм-Україна», що мають відношення до виліченого випадку, слід звертатися до Дмитра Савченка, адреса: Україна, 02096, м. Київ, вул. Сімферопольська, 13, кабінет 211, моб.: + 380936312296, ел. пошта dmytro.savchenko@insuvia.com

Питання стосовно медичної інформації, будь ласка, надсилайте на електронну адресу: Maryna.Babenko@olainfarm.com
Товариство з обмеженою відповідальністю «ОлайнФарм-Україна», 03039, м. Київ, проспект В. Лобановського 119Х, офіс 34

Інструкцію для медичного застосування лікарського засобу Фурадонін можна завантажити за кодом



Рутинний загальний аналіз сечі або посів сечі після лікування не показані у безсимптомних пацієнтів [6]. Жінкам, у яких симптоми не зникають до кінця лікування, а також тим, у кого симптоми зникають, але рецидивують впродовж 2 тижнів, слід зробити посів сечі та тест на чутливість уропатогена до антимікробних препаратів [28]. Підбираючи терапію в цій ситуації, слід виходити з того, що уропатоген є не чутливим до початково застосованого препарату. Варто розглянути повторне лікування, використовуючи 7-денний курс терапії іншим лікарським засобом [28].

Рецидивуючі ІСШ

Рецидивуючі ІСШ (рІСШ) – повторні епізоди неускладнених і/або ускладнених ІСШ із частотою не менше трьох на рік або двох за останні 6 місяців. Хоча ІСШ включають як інфекцію нижніх (цистит), так і верхніх (пієлонефрит) сечовивідних шляхів, повторний пієлонефрит має наштовхувати на думку про ускладнену етіологію захворювання. Фактори ризику розвитку рІСШ наведені в табл. 3.

Таблиця 3. Вікові фактори, пов'язані з рІСШ у жінок

Молоді жінки та жінки в пременопаузі	Жінки в постменопаузі та похилого віку
Статеві контакти	ІСШ в анамнезі до менопаузи
Використання сперміцидів	Нетримання сечі
Новий статевий партнер	Атрофічний вагініт через дефіцит естрогенів
ІСШ в анамнезі матері	Цистоцеле
ІСШ в дитинстві	Великий об'єм залишкової сечі після сечовипускання
Секреторний статус антигена групи крові	Секреторний статус антигена групи крові Катетеризація сечового міхура та погіршення функціонального стану у літніх жінок, які перебувають в інтернатних закладах

ІСШ негативно впливають на життя пацієнта, знижуючи його активність та погіршуючи якість соціальних і сексуальних відносин, самооцінку та працездатність [29]. Профілактика ІСШ включає консультування щодо уникнення факторів ризику, неантимікробні заходи та антимікробну профілактику [28, 30] (табл. 4). Ці втручання слід намагатися здійснювати в зазначеному порядку.

Таблиця 4. Рекомендації щодо діагностики та лікування рІСШ

Рекомендація	Сила рекомендації
Діагностувати рІСШ за допомогою посіву сечі	Сильна
Не проводити обширне рутинне обстеження (наприклад, цистоскопію, ультразвукове дослідження [УЗД] органів черевної порожнини) у жінок <40 років із рІСШ і без факторів ризику	Слабка
Рекомендувати жінкам у пременопаузі збільшити споживання рідини, оскільки це може знизити ризик рецидивування ІСШ	Слабка
Призначати замісну гормональну терапію вагінальними естрогенами у жінок у постменопаузі для профілактики рІСШ	Сильна
Використовувати імуноактивну профілактику для зниження частоти рІСШ в усіх вікових групах	Сильна
Консультувати пацієнтку щодо використання місцевих або пероральних пробіотиківмісних штамів із доведеною ефективністю для відновлення вагінальної флори з метою профілактики ІСШ	Слабка
Рекомендувати споживання продуктів із журавлини для зниження частоти рІСШ; однак пацієнти мають бути поінформовані про те, що якість доказової бази щодо цієї рекомендації є низькою і містить суперечливі дані	Слабка
Використовувати D-маннозу для зниження частоти рІСШ, але пацієнтів слід проінформувати про загальну слабку та суперечливу доказову базу щодо її ефективності	Слабка
Застосовувати метенаміну гіпурат для зменшення рецидивів ІСШ у жінок без аномалій сечовивідних шляхів	Сильна
Використовувати ендовезикальні інстиляції гіалуронової кислоти або комбінації останньої з хондроїтину сульфатом для профілактики рІСШ в осіб, у яких менш інвазивні профілактичні підходи виявилися безуспішними. Пацієнтів слід проінформувати, що необхідні подальші дослідження для підтвердження результатів попередніх	Слабка
Призначити постійну або посткоїтальну антимікробну профілактику для запобігання рецидивам ІСШ, коли неантимікробні втручання виявилися неефективними; проконсультуйте пацієнта щодо можливих побічних ефектів	Сильна
У пацієнтів із хорошим комплаєнсом слід розглянути можливість самостійного призначення короткострокової антимікробної терапії	Сильна

Неускладнений пієлонефрит

Неускладнений пієлонефрит визначається як пієлонефрит виключно у невагітних і жінок у пременопаузі без відповідних урологічних патологій або супутніх захворювань. Захворювання зазвичай проявляється лихоманкою (>38 °С), нудотою, блюванням, болем у боці або в реберно-хребтовому куті (позитивний симптом Пастернацького), із симптомами циститу або без них [31]. Загальний аналіз сечі, включаючи оцінку кількості лейкоцитів, еритроцитів і нітритів, рекомендований для рутинної діагностики [32]. Крім того, посів сечі та визначення чутливості до антимікробних препаратів слід проводити у всіх випадках пієлонефриту. Стан верхніх сечових шляхів слід оцінювати за допомогою УЗД, щоб виключити обструкцію сечовивідних шляхів або нирковокам'яну хворобу в осіб

із сечокам'яною хворобою в анамнезі, порушенням функції нирок або високим рН сечі [33]. Додаткові дослідження, такі як комп'ютерна томографія з контрастуванням або екскреторна урографія, слід розглянути, якщо в пацієнта зберігається лихоманка впродовж 72 год після лікування, або негайно, якщо спостерігається погіршення клінічного стану [33]. Для діагностики ускладнюючих факторів у вагітних слід використовувати переважно УЗД або магнітно-резонансну томографію, щоб уникнути променевого ризику для плода [33].

Швидка диференціація між неускладненим і потенційно обструктивним пієлонефритом має вирішальне значення, оскільки останній може швидко прогресувати до уросепсису. Це розмежування має бути негайно встановлене за допомогою відповідних методів візуалізації.

Фторхінолони та цефалоспорины є єдиними антимікробними засобами, які можуть бути рекомендовані для пероральної емпіричної терапії неускладненого пієлонефриту [34]; при пероральному прийомі цефалоспоринів досягаються значно нижчі концентрації в крові та сечі, ніж при внутрішньовенному введенні (табл. 5).

Таблиця 5. Рекомендовані схеми емпіричної пероральної антимікробної терапії при неускладненому пієлонефриті

Антимікробний засіб	Добова доза	Тривалість терапії	Коментар
Ципрофлоксацин	500-750 мг 2 рази/добу	7 днів	Резистентність до фторхінолонів має становити <10%
Левовфлоксацин	750 мг 1 раз/добу	5 днів	
Триметоприм/ сульфаметоксазол	160/800 мг 2 рази/добу	14 днів	Якщо такі засоби застосовуються емпірично, слід ввести початкову внутрішньовенну дозу парентерального антимікробного препарату тривалої дії (наприклад, цефтріаксону)
Цефподоксим	200 мг 2 рази/добу	10 днів	
Цефтибутен	400 мг 1 раз/добу	10 днів	

Слід уникати призначення таких препаратів, як нітрофурантоїн, пероральний фосфоміцин та півмецилінам, оскільки немає достатніх даних щодо їх ефективності [35]. Доведено, що короткий амбулаторний курс антибіотикотерапії гострого пієлонефриту еквівалентний більш тривалій терапії з точки зору клінічного та мікробіологічного успіху. Однак цей підхід асоціюється з вищою частотою рецидивів впродовж 4-6 тижнів і має бути адаптований до локальних рекомендацій та резистентності уропатогенів [36]. Пацієнтам із неускладненим пієлонефритом, які потребують госпіталізації, слід спочатку призначити внутрішньовенне введення антимікробних засобів, наприклад фторхінолонів, аміноглікозидів (з/без ампіциліну), цефалоспоринів або пеніцилінів широкого спектра дії [37] (табл. 6).

Таблиця 6. Рекомендовані схеми емпіричної парентеральної антимікробної терапії неускладненого пієлонефриту

Антимікробний препарат	Добова доза	Коментар
Терапія першої лінії		
Ципрофлоксацин	400 мг 2 рази/добу	
Левофлоксацин	750 мг/добу	
Цефотаксим	2 г 3 рази/добу	Не вивчався як монотерапія при гострому неускладненому пієлонефриті
Цефтріаксон	1-2 г/добу	Нижча доза не досліджувалась, але вища доза є рекомендованою
Терапія другої лінії		
Цефепім	1-2 г 2 рази/добу	Нижча доза не досліджувалась, але вища доза є рекомендованою
Піперацилін/тазобактам	2,5-4,5 г 3 рази/добу	
Гентаміцин	5 мг/кг/добу	Не вивчався як монотерапія при гострому неускладненому пієлонефриті
Амікацин	15 мг/кг/добу	
Альтернативи останньої лінії		
Іміпенем/циластатин	0,5 г 3 рази/добу	Розглядати тільки у пацієнтів із ранніми результатами культурального дослідження, що вказують на наявність мультирезистентних мікроорганізмів
Меропенем	1 г 3 рази/добу	
Цефтолозан/тазобактам	1,5 г 3 рази/добу	
Цефтазидим/авібактам	2,5 г 3 рази/добу	
Цефідрокол	2 г 3 рази/добу	
Меропенем/ваборбактам	2 г 3 рази/добу	
Плазоміцин	15 мг/кг однократно	

Карбапенеми та нові антимікробні препарати широкого спектра дії слід розглядати лише в осіб із ранніми результатами культурального дослідження, які вказують на наявність мультирезистентних штамів. У пацієнтів з ознаками уросепсису є доцільним емпіричне використання антибіотиків широкого спектра, що впливають на β -лактамазопродукуючі штами уропатогенів [38]. Хворим, які спочатку отримують парентеральну терапію, клінічний стан яких покращується і вони можуть переносити пероральну терапію, можна призначати пероральні форми антимікробних препаратів [39]. Амбулаторне лікування вагітних із пієлонефритом відповідними парентеральними антимікробними препаратами показано за наявності симптомів легкого ступеня вираженості та можливості ретельного спостереження [40, 41]. Чоловікам із лихоманковими ІСШ, пієлонефритом або рІСШ, а також за підозри на наявність ускладнюючих факторів рекомендована мінімальна тривалість лікування впродовж 2 тижнів, бажано фторхінолоном, оскільки часто спостерігається ураження передміхурової залози [42].

ЦИПРОЛЕТ®

ципрофлоксацин 500 мг №10

ТЕРАПЕВТИЧНО
ЕКВІВАЛЕНТНИЙ
ОРИГІНАЛЬНОМУ
ЦИПРОФЛОКСАЦИНУ^{*,**}



*Довідник еквівалентності лікарських засобів. Rx index. За редакцією проф. Зупанця І.А. та проф. Черника В.П. Київ, 2016.

** Мається на увазі що терапевтичну еквівалентність було продемонстровано в дослідженні біоеквівалентності препарату.

Витяг з інструкції для медичного застосування лікарського засобу ЦИПРОЛЕТ®. **Склад:** діюча речовина: цiproллет® 1 таблетка містить цiproллету гідрохлориду еквівалентно 250 мг або 500 мг цiproллету. Лікарська форма. Таблетки, вкриті плівковою оболонкою. **Фармакотерапевтична група.** Антибактеріальні засоби групи хінолонів. Фторхінолон. Код АТХ J01M A02. Фармакодинаміка. Цiproллет® є антибактеріальним препаратом групи фторхінолонів. Механізм дії цiproллету пов'язаний з впливом на ДНК-гіразу (тополомеразу) бактерій, яка відіграє важливу роль у реплікації бактеріальної ДНК. Цiproллет® чинить швидку бактерицидну дію на мікроорганізми, які перебувають як у стані спокою, так і розмноження. **Показання.** Дорослі: Інфекції нижніх дихальних шляхів, спричинених грамнегативними бактеріями. Інфекції сечового тракту. Гонококовий уретрит і цервіцит. Орхоепідидиміт, зокрема спричинений *Neisseria gonorrhoeae*. Запальні захворювання органів малого таза, зокрема спричинені *Neisseria gonorrhoeae*. **Протипоказання.** Препарат не слід застосовувати при підвищеній чутливості до діючої речовини – цiproллету – або до інших препаратів групи фторхінолонів, або до будь-якої з допоміжних речовин препарату. Одночасне застосування цiproллету та тизанідину протипоказане (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»). **Діти та підлітки:** застосування цiproллету дітям та підліткам потрібно проводити згідно з чинними офіційними рекомендаціями. Лікування із застосуванням цiproллету проводить лише лікар із досвідом ведення дітей та підлітків хворих на хронічний фіброз та/або тяжкі інфекції. **Застосування у період вагітності або годування груддю.** Вагітність. НЕ СПІД ЗАСТОСОВУВАТИ. **Побічні реакції.** Найчастіше повідомлялося про такі побічні реакції на препарат, як нудота та діарея. З боку системи кровообігання та лімфатичної системи: Еозинофілія, лейкопенія, анемія, нейтропенія, лейкоцитоз, тромбоцитопенія, тромбоцитемія, гемолітична анемія, агранулоцитоз, панцитопенія (небезпечна для життя), пригнічення функції кісткового мозку (небезпечне для життя), та інші. **Категорія відпуску.** За рецептом. РС лікарського засобу: № UA/2034/02/01, № UA/2034/02/02; Наказ Міністерства охорони здоров'я України від 13.05.2020 р. № 1128. Строк дії не обмежений.

Про випадки підозрюваних побічних реакцій та відсутності ефективності лікарського засобу повідомляти: <https://aisf.dec.gov.ua> ; DrugSafetyUa@drreddys.com.

Перед призначенням ознайомтеся з повною інформацією про лікарський засіб в інструкції для медичного застосування. За додатковою інформацією звертайтеся за адресою: ТОВ «Др.Редді'с Лаборація», Столичне шосе, 103, оф. 11-А, м. Київ, Україна, 03026, тел. +380444923173. Інформація про лікарський засіб для медичних і фармацевтичних працівників.

Ускладнені ІСШ

Ускладнена ІСШ (уІСШ) виникає за наявності в пацієнта факторів, пов'язаних із специфічністю анатомічних або функціональних аномалій сечовивідних шляхів, що, як вважають, утруднює ерадикацію інфекції порівняно з неускладненою ІСШ [43-45]. У табл. 7 наведено основні фактори, які зазвичай асоціюються з уІСШ.

Обструкція будь-якої ділянки сечовивідних шляхів	Інфекція сечовивідних шляхів у чоловіків
Чужорідне тіло	Вагітність
Неповне випорожнення	Цукровий діабет
Міхурово-сечовідний рефлюкс	Імуносупресія
Нещодавні інструментальні дослідження	Нозокоміальні інфекції
Виділені ESBL-продукуючі уропатогени	Виділені мультирезистентні уропатогени
<i>Примітка: ESBL — β-лактамази розширеного спектра.</i>	

Загальні принципи лікування, що можуть бути застосовані до більшості пацієнтів з уІСШ, ґрунтуються на рекомендаціях Нідерландської робочої групи з питань антибіотичної політики (Stichting Werkgroep Antibioticabeleid – SWAB) [47] (табл. 8).

Рекомендація	Сила рекомендації
Використовуйте комбінацію: - амоксицилін + аміноглікозид - цефалоспорины II покоління + аміноглікозид - цефалоспорин III покоління внутрішньовенно як емпіричне лікування уІСШ із системними симптомами	Сильна
Застосовуйте лише ципрофлоксацин, якщо рівень локальної резистентності становить <10%, коли: - все лікування проводиться перорально - пацієнт не потребує госпіталізації - у пацієнта наявна анафілаксія на β-лактаміні антимікробні препарати	Сильна
Не призначайте ципрофлоксацин та інші фторхінолони для емпіричного лікування уІСШ пацієнтам урологічних відділень або якщо пацієнти застосовували фторхінолони впродовж останніх 6 міс	Сильна
Лікування будь-якої урологічної патології й/або основних ускладнюючих факторів	Сильна

Зазвичай рекомендовано лікування впродовж 7 [50] – 14 днів (14 днів – у випадку, якщо не можна виключити простатит) [51], але його тривалість має бути тісно пов'язана з лікуванням основної патології. У гемодинамічно стабільних хворих із лихоманкою щонайменше впродовж 48 год можна розглянути можливість скорочення тривалості лікування (наприклад, до 7 днів) у випадках, коли короткий курс терапії є бажаним через відносні протипоказання до призначуваного антибіотика [52].

Катетер-асоційовані ІСШ

Катетер-асоційовані (КА)-ІСШ – це ІСШ, що виникають в пацієнтів із катетеризованими в даний час або впродовж останніх 48 год сечовивідними шляхами. КА-ІСШ є основною причиною вторинної бактеріємії, пов'язаної з наданням медичної допомоги. Ознаками та системними симптомами, асоційованими з КА-ІСШ, є: первинне виникнення або посилення лихоманки, озноб, зміна психічного стану, нездужання або летаргія без інших ідентифікованих причин, біль у боці або в реберно-хребтовому куті, гостра гематурія та дискомфорт у ділянці таза: дизурія, ургентне або часте сечовипускання, надлобковий біль або біль після видалення катетера [47].

У катетеризованих пацієнтів наявність чи відсутність неприємного запаху або каламуті сечі не слід використовувати ізольовано, щоб віддиференціювати катетер-асоційовану ББ (КА-ББ) від КА-ІСШ [47, 48]. Мікробіологічно КА-ІСШ визначається мікробним ростом $>10^3$ КУО/мл одного або більше видів бактерій в одному зразку сечі, взятому через катетер, або в зразку сечі, отриманому з середньої порції, у пацієнта, якому було видалено уретральний, надлобковий або кондомний катетер впродовж попередніх 48 год [48]. У катетеризованих пацієнтів піурія не є діагностичною ознакою КА-ІСШ. Наявність, відсутність або ступінь піурії не повинні використовуватися для віддиференціювання КА-ББ від КА-ІСШ. Піурію при КА-ББ не слід трактувати як показання до антимікробного лікування. Відсутність піурії у пацієнта із симптомами вказує на діагноз, відмінний від КА-ІСШ [48].

Рекомендації щодо лікування та профілактики КА-ІСШ наведені в табл. 9.

Таблиця 9. Рекомендації щодо лікування та профілактики КА-ІСШ

Рекомендація	Сила рекомендації
Лікуйте КА-ІСШ відповідно до рекомендацій для ІСШ (табл. 8)	Сильна
Виконайте посів сечі перед початком антимікробної терапії у пацієнтів після видалення катетера	Сильна
Як правило, КА-ББ не потребує лікування	Сильна
Лікуйте КА-ББ перед травматичними втручаннями на сечовивідних шляхах (наприклад, трансуретральна резекція передміхурової залози)	Сильна
Замініть або видаліть постійний катетер перед початком антимікробної терапії	Сильна
Не слід наносити місцеві антисептики або протимікробні засоби на катетер, уретру або зовнішній отвір сечовипускального каналу	Сильна
Не застосовуйте профілактично антимікробні препарати для запобігання КА-ІСШ	Сильна
Не використовуйте рутинну профілактику антибіотиками для запобігання нозокоміальним ІСШ після видалення уретрального катетера	Слабка
Тривалість катетеризації має бути мінімальною	Сильна
Використовуйте катетери з гідрофільним покриттям, щоб зменшити частоту КА-ІСШ	Сильна
Не використовуйте рутинну антибіотикопрофілактику для запобігання нозокоміальним ІСШ після видалення уретрального катетера або у пацієнтів, які виконують періодичну самокатетеризацію	Слабка

Уросепсис

Сепсис визначається як загрозна для життя органна дисфункція, що виникає внаслідок дизрегуляторної реакції організму на інфекцію. Клінічно на органну дисфункцію може вказувати збільшення загальної кількості балів ≥ 2 за Шкалою органної недостатності, асоційованої із сепсисом (SOFA). Шкалу qSOFA було розроблено для швидкої діагностики даного стану: частота дихання ≥ 22 вдихів/хвилину, порушений психічний статус або систолічний артеріальний тиск ≤ 100 мм рт. ст.

Для діагностики системних симптомів при сепсисі слід оцінити загальну кількість балів за шкалою SOFA або показники шкали qSOFA.

Мікробіологічному дослідженню мають підлягати сеча, два набори гемокультур [62] і, за можливості, виділення із дренажів. Необхідно провести ранні візуалізаційні дослідження, включаючи сонографію та комп'ютерну томографію [63]. Лікування уросепсису потребує комплексних заходів із життєзабезпечення, своєчасної та відповідної антимікробної терапії, додаткових втручань та ефективного менеджменту аномалій сечовивідних шляхів [64] (табл. 10, 11). Вкрай важливо встановити контроль над джерелом інфекції шляхом усунення будь-якої обструкції та дренивання значних абсцесів у сечовивідних шляхах [64]. Для оптимального нагляду рекомендовано ведення пацієнта мультидисциплінарною командою із залученням урологів, реаніматологів та інфекціоністів.

Таблиця 10. Рекомендації з діагностики та лікування уросепсису

Рекомендація	Сила рекомендації
Оцініть бали за шкалою qSOFA, щоб ідентифікувати пацієнтів із потенційним сепсисом	Сильна
Перед початком антимікробної терапії виконайте забір сечі на урокультуру і крові для двох наборів на гемокультуру	Сильна
Введіть парентерально високі дози протимікробних препаратів широкого спектра дії протягом першої години після клінічного припущення щодо сепсису	Сильна
Скоригуйте початкову емпіричну антимікробну терапію відповідно до результатів бакпосіву	Сильна
Розпочніть заходи з контролю над джерелом інфекції, включаючи видалення сторонніх тіл, декомпресію обструкції та дренивання абсцесів у сечовивідних шляхах	Сильна
Негайно застосуйте адекватні заходи із життєзабезпечення пацієнта	Сильна

Таблиця 11. Запропоновані схеми антимікробної терапії уросепсису

Антимікробний засіб	Добова доза	Тривалість терапії
Цефотаксим	2 г 3 рази/добу	7-10 днів
Цефтазидим	1-2 г 3 рази/добу	Пацієнтам із повільною клінічною відповіддю показані більш тривалі курси терапії
Цефтріаксон	1-2 г/добу	
Цефепім	2 г 2 рази/добу	
Піперацилін/тазобактам	4,5 г 3 рази/добу	
Цефтолозан/тазобактам	1,5 г 3 рази/добу	
Цефтазидим/авібактам	2,5 г 3 рази/добу	
Гентаміцин*	5 мг/кг/добу	
Амікацин*	15 мг/кг/добу	
Ертапенем	1 г/добу	
Іміпенем/циластатин	0,5 г 3 рази/добу	
Меропенем	1 г 3 рази/добу	

* Не вивчався як монотерапія уросепсису.

Періпроцедурна антибіотикопрофілактика

Хірурги-урологи мають приділяти першочергову увагу та ретельно підтримувати асептичне середовище, щоб мінімізувати ризик інфекцій, що походять як із ендогенних (мікробіом пацієнта), так і з екзогенних (нозокоміальних/асоційованих із наданням медичної допомоги) джерел. Це передбачає використання належних методів очищення та стерилізації інструментів, виконання протоколів регулярного очищення операційних і реанімаційних зон, а також ретельну дезінфекцію будь-яких потенційних джерел контамінації. Вони також мають бути обізнані про місцеву поширеність патогенів для кожного типу процедури, їхні профілі чутливості до антибіотиків та вірулентність, щоб розробити письмові локальні рекомендації.

Існуючі доказові дані дозволили комісії надати рекомендації щодо уродинамічного дослідження, цистоскопії, процедур за наявності каменів (екстракорпоральна ударно-хвильова літотрипсія, уретероскопія та черезшкірна нефролітотомія),

трансуретральної резекції передміхурової залози та сечового міхура. Щодо нефр- і простатектомії наукові докази були надто слабкими, щоб дозволити комісії розробити рекомендації на користь або проти антибіотикопрофілактики (табл. 12).

Таблиця 12. Запропоновані схеми антимікробної профілактики перед урологічними процедурами

Процедура	Профілактика рекомендована	Антимікробний засіб
Уродинамічне дослідження	Ні	Немає даних
Цистоскопія	Ні	
Екстракорпоральна ударно-хвильова літотрипсія	Ні	
Уретероскопія	Так	Триметоприм
Черезшкірна нефролітотомія	Так (разова доза)	Триметоприм /сульфаметоксазол
Трансуретральна резекція передміхурової залози	Так	Цефалоспорин II або III покоління
Трансуретральна резекція сечового міхура	Так, у пацієнтів із високим ризиком післяопераційного сепсису	Амінопеніцилін + інгібітор β-лактамаз
Трансректальна біопсія передміхурової залози	Так	1) Таргетна профілактика на основі результатів бакпосіву ректального мазка та калу 2) Розширена профілактика за допомогою антибіотиків ≥2 різних класів ^а 3) Альтернативні антибіотики: – фосфоміцину трометамол ^б (наприклад, 3 г до та 3 г через 24-48 год після біопсії); – цефалоспорин (наприклад, цефтріаксон 1 г в/м; цефіксим 400 мг перорально протягом 3 днів, включаючи за 24 год до біопсії); – аміноглікозид (наприклад, гентаміцин 3 мг/кг в/в; амікацин 15 мг/кг в/м)

^а Цей варіант суперечить принципам Програми раціонального застосування антимікробних препаратів (Antimicrobial stewardship).

^б Показання до застосування фосфоміцину трометамолу при біопсії передміхурової залози було скасовано в Німеччині, оскільки виробники не надали необхідних фармакокінетичних даних на його підтримку. Урологам слід перевірити місцеві рекомендації щодо використання фосфоміцину трометамолу при біопсії простати.

Реферативний огляд підготували Тетяна Нестерова, Марина Малей
За матеріалами: Kranz J., Bartoletti R. et al. European Association of Urology Guidelines on Urological Infections: Summary of the 2024 Guidelines. Eur Urol. 2024 Jul;86(1):27-41.

УРОФОСЦИН®

лікування циститу
за **1** прийом^{2,3}



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

1 пакет-саше містить фосфоміцину треметамолу 5,631 г в перерахунку на 100% речовину, що еквівалентно 3 г фосфоміцину;

ЛІКАРСЬКА ФОРМА. Гранули для орального розчину. **ФАРМАКОТЕРАПЕВТИЧНА ЗАСОБИ.** Код АТХ J01X X01. **ФАРМАКОДИНАМІКА.** Урофосцин® має широкий спектр антибактеріальної дії. Він ефективний відносно штамів збудників інфекції сечовивідних шляхів, які найчастіше виділяються: *E. coli*, *Citrobacter spp.*, *Klebsiella spp.*, *Proteus mirabilis*, *Enterobacter spp.*, *S. faecalis* та *Enterococcus faecalis* — навіть якщо вони стійкі до інших антибактеріальних препаратів. Препарат діє також на пеніцилінозуютьчі штами. Крім того, Урофосцин® знижує адгезію бактерій на епітелії слизової оболонки сечового міхура, яка може бути провокуючим фактором розвитку рецидивуючих інфекцій. **ФАРМАКОКІНЕТИКА.** Після прийому внутрішньо приблизно 50% фосфоміцину треметамолу швидко всмоктується. Після прийому 50 мг/кг маси тіла час досягнення максимальної концентрації (t_{max}) становить 2–2,5 години і максимальна концентрація (C_{max}) становить 20–30 мкг/мл. Період напіввиведення з плазми крові становить приблизно 4 години. Після одноразового прийому 3 г фосфоміцину треметамолу концентрація в сечі 1800–3000 мкг/мл досягається через 2–4 години. Терапевтично ефективні концентрації (200–300 мкг/мл) зберігаються до 48 годин після введення. 40–50% дози виводиться із сечею протягом перших 48 годин у незміненому вигляді. **ПОКАЗАННЯ.** Лікування гострих неускладнених інфекцій нижніх сечовивідних шляхів, спричинених чутливими до фосфоміцину мікроорганізмами, у чоловіків, у дівчат віком від 12 років та жінок. Профілактика під час діагностичних процедур та хірургічних втручань у дорослих пацієнтів.

ГНЦ — гострий неускладнений цистит.

¹ Silver LL. (2017). Fosfomicin: mechanism and resistance. Cold Spring Harb. Perspect. Med. 1; 7(2): a02562.

² Інструкція для медичного застосування лікарського засобу Урофосцин®, гранули для орального розчину.

³ Звичайно разова доза для дорослих, у т.ч. пацієнтів літнього віку (вік до 75 років), у гострій фазі захворювання становить 3 г (1 пакет) одноразово.

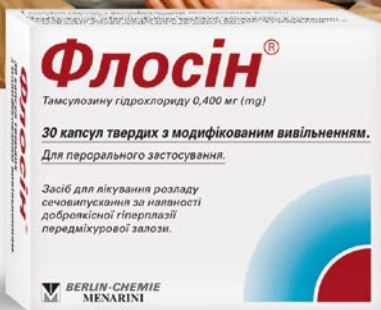
Рестраційне посвідчення: UA/15454/01/01, термін дії необмежений з 29.03.2021.

Виробник. АТ «Київмедпрепарат» (Україна, 01032, м. Київ, вул. Сакаганського, 139). Інформацію наведено в скороченому вигляді, повна інформація викладена в Інструкції для медичного застосування лікарського засобу Урофосцин®, гранули для орального розчину. Інформація включено для медичних та фармацевтичних працівників. Для використання у професійній діяльності. Розповсюджується на спеціалізованих конференціях, семінарах, симпозіумах з медичної тематики. *Лата останнього перегляду інформаційного матеріалу: 27.12.2024.*

ПРОТИПОКАЗАННЯ. Гіперчутливість до компонентів препарату, тяжка ниркова недостатність (кліренс креатиніну < 10 мл/хв), дитячий вік до 12 років, проходження гемодіалізу. **ПОБІЧНІ РЕАКЦІЇ.** До найбільш частих побічних реакцій при одноразовому прийомі фосфоміцину треметамолу належать порушення роботи ШКТ, в основному діарея. Ці явища найчастіше нетривалі і минають самостійно. До часто виникаючих побічних реакцій (> 1/100 – < 1/10) окрім діареї, нудоти, розладів травлення також належать: вульвовагініт; головний біль; запаморочення. **ЗАСТОСУВАННЯ У ПЕРІОД ВАГІТНОСТІ АБО ГОДУВАННЯ ГРУДДЮ.** Застосування під час вагітності можливе тільки у разі необхідності, якщо очікуваний ефект терапії для матері перевищує потенційний ризик для плода. В період годування груддю застосування препарату слід припинити. Урофосцин® виділяється у грудне молоко навіть після прийому одноразової дози. **СПОСІБ ЗАСТОСУВАННЯ ТА ДОЗИ.** Урофосцин® застосовують внутрішньо натще, бажано перед сном, після випорожнення сечового міхура. Вміст пакета розчиняють в 1 склянці води і відразу ж випивають приготований розчин. Одночасне вживання їжі уповільнює всмоктування фосфоміцину. Тому бажано застосовувати препарат натще або через 2–3 години після їди. Лікарський засіб в даному дозуванні (3 г) застосовують за показаннями пацієнтам із масою тіла від 50 кг – по 1 пакету Урофосцину 3 г 1 раз на добу. **Профілактика.** Дорослим з масою тіла від 50 кг – по 1 пакету Урофосцину 3 г за 3 години до і через 24 години після втручання. **ТЕРМІН ПРИДАТНОСТІ.** 1,5 року. **УМОВИ ЗБЕРІГАННЯ.** Зберігати в оригінальній упаковці при температурі не вище 30 °С. Зберігати у недоступному для дітей місці.

«Артеріум» Фармацевтична Корпорація
www.arterium.ua

Ближче до людей
 ARTERIUM



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

Простамол® УНО

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

Лікування дорослих чоловіків з із утрудненням 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 ФЛОСІН® (FLOSIN®)¹

ЛІКАРСЬКА ФОРМА. Капсули тверді з модифікованим вивільненням. **ПОКАЗАННЯ.** Лікування функціональних розладів з боку нижніх сечовивідних шляхів при доброякісній гіперплазії передміхурової залози (ДГПЗ). **ПРОТИПОКАЗАННЯ.** Підвищена чутливість до діючої речовини, включаючи медикаментозно-індукований 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 вживання їжі за день. **ПОБІЧНІ РЕАКЦІЇ:** запаморочення, головний біль, непритомність, відчуття серцебиття, ортостатична гіпотензія; риніт; запор, діарея, нудота, головний біль, висипання, свербіж, кропив'янка, ангіонабряк; розлади еякуляції, включаючи ретроградну еякуляцію і недостатність еякуляції, пріапізмі; астенія та інші. **КАТЕГОРІЯ ВІДПУСКУ.** За рецептом.

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

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

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

*Фармакологічні властивості.

За додатковою інформацією щодо лікарських засобів звертатися до Представництва «Берлін-Хемі / А. Менаріні Україна ГмбХ».

м. Київ, 02098, вул. Березнянська, 29. Тел.: +38 (044) 494 33 88.

Інформація про лікарські засоби. Інформація для професійної діяльності медичних і фармацевтичних працівників.

UA-Pro-21-2022-V1-Press. Останній перегляд 28.10.2022.



**BERLIN-CHEMIE
MENARINI**