



№ 1 (36) 2025 р.
10 200 примірників*
Передплатний індекс 86683



Доктор медичних наук,
професор
Олег Нікітін

**Лікування та профілактика
інфекцій в урологічній практиці
в світлі рекомендацій EAU 2024**

Читайте на сторінці **14**



Кандидат медичних наук,
доцент
Володимир Спиридоненко

**Антибактеріальна терапія
левофлоксацином у хворих
на гострий серозний простатит**

Читайте на сторінці **8**



Кандидат медичних наук,
доцент
Віктор Горовий

**Уродинамічні дослідження
у хворих на доброякісну
гіперплазію передміхурової
залози**

Читайте на сторінці **22**



Американська урологічна асоціація (AUA)
Товариство уродинаміки, жіночої
тазової медицини та урогенітальної
реконструкції (SUFR)

**Рекомендації щодо
діагностики та лікування
ідіопатичного
гіперактивного сечового
міхура**

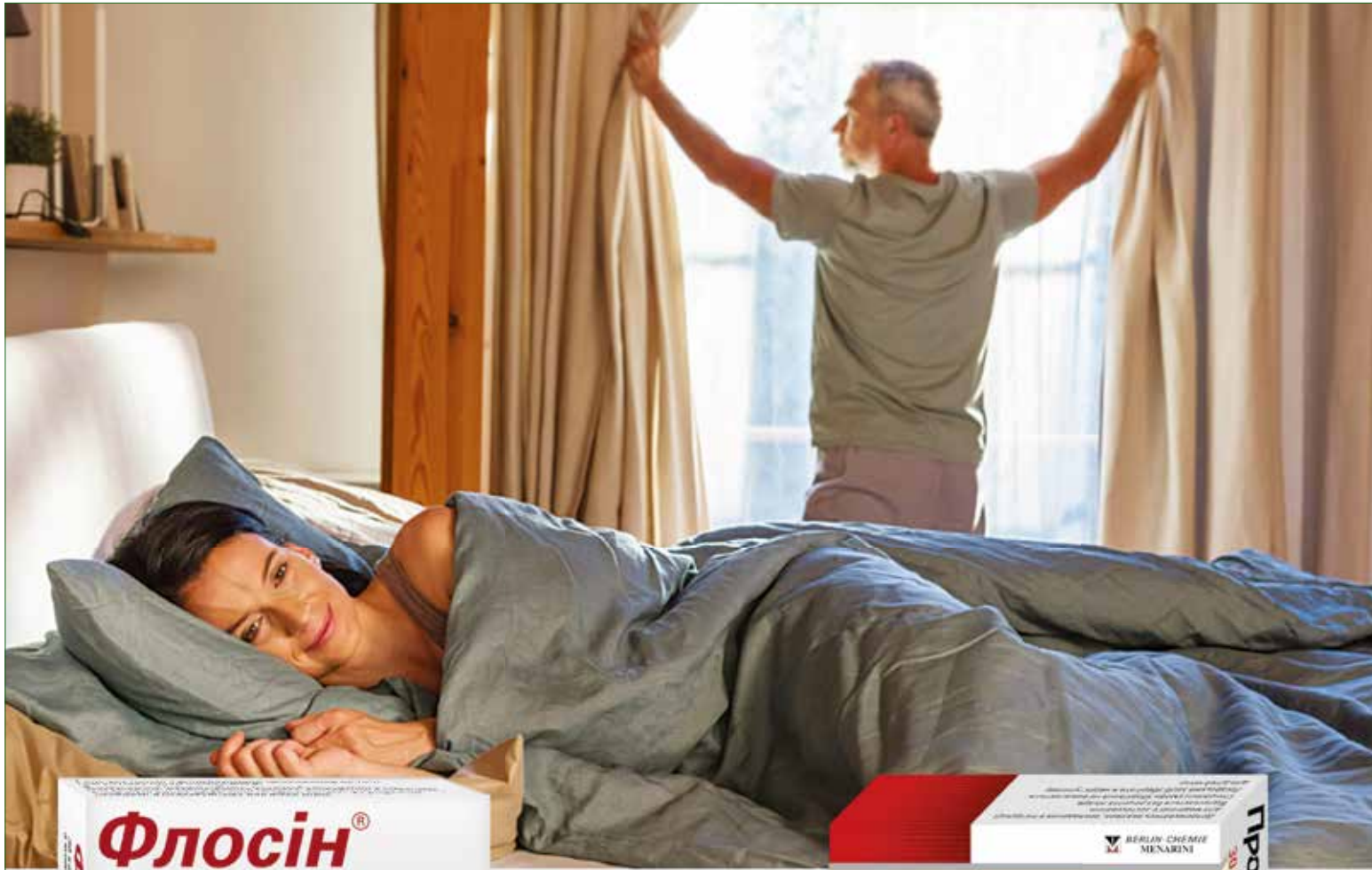
Читайте на сторінці **28**



Американська урологічна
асоціація (AUA)
Американське товариство
репродуктивної медицини (ASRM)

**Оновлені рекомендації
щодо менеджменту
чоловічого безпліддя
2024 року**

Читайте на сторінці **16**



Флосін[®]

тамсулозину гідрохлориду 0,4 мг

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

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

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

ЛІКАРСЬКА ФОРМА. Капсули тверді з модифікованим вивільненням. **ПОКАЗАННЯ.** Лікування функціональних розладів з боку нижніх сечовивідних шляхів при доброякісній гіперплазії передміхурової залози (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, неприємність, відчуття серцебиття, ортостатична гіпотензія; риніт; запор, діарея, нудота, блювання; висипання, свербіж, кропив'янка, ангіонабряк; розлади еякуляції, включаючи ретроградну еякуляцію і недостатність еякуляції, приапізм; астенія та інші. **КАТЕГОРІЯ ВІДПУСКУ.** За рецептом.

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

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

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

*Фармакологічні властивості.

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



Простамол[®] УНО[®]

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

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

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

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

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

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

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



**BERLIN-CHEMIE
MENARINI**



ВІСНИК online

щомісячний дайджест
для лікарів



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

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



Health-ua.com
Спеціалізований
медичний
портал



Видавничий дім
«Здоров'я України»



Health-ua.com

Реклама

Простамол® Уно: доведені переваги стандартизованого спиртового екстракту *Serenoa repens* у лікуванні ДГПЗ

Доброякісна гіперплазія передміхурової залози (ДГПЗ) – це збільшення об'єму передміхурової залози (ПЗ) доброякісного генезу, яке відбувається за рахунок розростання її періуретральної залозистої зони, що може спричиняти простатичну обструкцію та симптоми нижніх сечових шляхів (НСШ). Фітотерапія для лікування симптомів, пов'язаних із ДГПЗ, є поширеною практикою в усьому світі. Екстракт ягід американської пальми пилкоподібної, або карликової пальми, *Serenoa repens* зарекомендував себе як дієвий засіб для полегшення проявів ДГПЗ та запобігання її прогресуванню. Належний контроль виробництва та відповідність вимогам Європейського агентства лікарських засобів щодо стандартизації рослинних екстрактів грають вирішальну роль щодо очікуваної ефективності та доброї переносимості фітопрепаратів на основі *Serenoa repens*.

Ключові слова: доброякісна гіперплазія передміхурової залози, симптоми нижніх сечових шляхів, фітотерапія, стандартизований спиртовий екстракт *Serenoa repens*, Простамол® Уно.

ДГПЗ: сучасні підходи до лікування

Перебіг ДГПЗ характеризується повільним прогресуванням симптомів, що в разі неадекватного лікування може призводити до серйозних наслідків, таких як гостра затримка сечі або інфекційно-запальні процеси сечовивідних шляхів. ДГПЗ негативно впливає на здоров'я чоловічої популяції в цілому, зокрема на фізичний та емоційний стан чоловіка, суттєво погіршуючи якість життя [1]. За статистикою, у Європі 30% чоловіків старше 50 років (близько 26 млн осіб) страждають від докучливих НСШ, включаючи симптоми накопичення (часте сечовипускання, ургентні позиви та ніктурія) і симптоми спорожнення (утруднене сечовипускання, слабкий струмінь сечі, напруження до сечовипускання та тривалий акт сечовипускання) [2].

Лікування пацієнтів з НСШ внаслідок ДГПЗ передбачає урахування наявних симптомів, їх ступеня вираженості та впливу на якість життя пацієнта. Початкова терапія включає консервативні (зміна способу життя), фітотерапевтичні (*Serenoa repens*) та фармакологічні (α -блокатори та інгібітори 5 α -редуктази) опції [3]. Якщо пацієнт не відповідає на це лікування та в разі виникнення ускладнень, зокрема гострої затримки сечі, рецидивуючої інфекції сечовивідних шляхів, каменів у сечовому міхурі або дивертикулів, гематурії або ниркової недостатності, розглядаються варіанти хірургічного втручання [4].

Згідно з актуальними настановами, фітотерапія (*Serenoa repens*) є рекомендованим підходом у випадках, коли пацієнти хочуть уникнути побічних ефектів інших методів лікування, тому вони мають бути чітко проінформовані про корисні властивості та переваги використання *Serenoa repens* [2].

Існує близько 30 фітотерапевтичних сполук, доступних для лікування ДГПЗ, але одним із найбільш широко використовуваних та добре вивчених є екстракт плодів американської карликової пальми *Serenoa repens*, яка також відома під своєю ботанічною назвою *Sabal serrulatum*.

Лікувальні властивості екстракту *Serenoa repens*

Основним діючим компонентом екстракту *Serenoa repens* є поліненасичені жирні кислоти. Механізм їхньої дії є комплексним і включає антиандрогенний, антипроліферативний, протизапальний та протинабряковий ефекти. Активність різних екстрактів може відрізнятися, ймовірно, залежно від вмісту жирних кислот.

Антиандрогенний ефект екстракту *Serenoa repens* був продемонстрований у дослідженні *in vitro*, де він дозозалежно інгібував внутрішньоклітинне зв'язування дигідротестостерону з цитозольними та ядерними рецепторами в культурі клітин із крайньої плоти [5]. Bayne et al. (1999) довели, що *Serenoa repens* значною мірою інгібує обидва ізомери 5 α -редуктази I і II типів і не впливає на секрецію простатспецифічного антигена епітеліальними клітинами, навіть після стимуляції тестостероном [6]. Було виявлено, що морфологія клітин, які зазнали дії фітопрепарату на основі екстракту *Serenoa repens*, помітно відрізняється від такої в контрольних зразках. У таких клітинах учені виявили значне накопичення ліпідів у цитоплазмі та поширене пошкодження внутрішньоклітинних мембран, включаючи мітохондріальні та ядерні.

Dedhia et al. (2008) встановили, що *Serenoa repens* пригнічує перетворення тестостерону на дигідротестостерон [7] і сприяє дозозалежному інгібуванню 5 α -редуктази у стромі та епітелії ПЗ [8]. Так, середній інгібувальний ефект етанольного екстракту в концентрації 500 мкг/мл складав приблизно 29% в епітелії та 45% у стромі. Інгібування 5 α -редуктази (антиандрогенний ефект) відбувається за рахунок основного діючого компонента *Serenoa repens* – поліненасичених жирних кислот (рис. 1).

Ступінь пригнічення 5 α -редуктази відрізняється залежно від екстракту (гексан, етанол, CO₂): за висновками Koch et al. (1995), показник інгібування спиртового екстракту був вищим, ніж гексанового (71 та 59 мкг/мл відповідно).

Протизапальний і протинабряковий ефекти екстракту *Serenoa repens* зумовлені його здатністю інгібувати ферменти арахідонового каскаду в клітинах ПЗ: фосфоліпазу A2,

циклооксигеназу та ліпооксигеназу [9, 10]. Згідно з висновками Di Silverio et al. (1993), екстракт *Serenoa repens* здатний знижувати вміст доступного глобуліну, що зв'язує статеві гормони [11]. Ще один механізм дії екстракту *Serenoa repens* – це вплив на апоптоз за допомогою фактора росту. Vacherot et al. (2000) довели, що в чоловіків зі здоровою ПЗ не було виявлено істотної різниці між показниками апоптозу та проліферації, натомість у хворих на ДГПЗ кількість клітин і показники проліферації були вищими порівняно зі здоровою ПЗ. Учені встановили, що екстракт *Serenoa repens*, значно пригнічував проліферацію та індукував загибель клітин як в епітелії, так і в стромі [12], а отже, індуція апоптозу та інгібування проліферації клітин, ймовірно, є основою клінічної ефективності *Serenoa repens*.

Ще однією важливою властивістю *Serenoa repens* є розслаблення гладкої мускулатури детрузора сечового міхура та ПЗ через α_1 -адренергічні рецептори [13].

Чи всі екстракти *Serenoa repens* однаково ефективні та безпечні?

Відповідь на це питання залежить від процесу виробництва фітопрепаратів. Препарати на рослинній основі, зокрема на основі екстракту *Serenoa repens*, не втрачають своєї актуальності у сучасній клінічній практиці завдяки доведеній ефективності, високій біодоступності й кращій переносимості у терапевтичних дозах, а також широкому діапазону лікувальних властивостей та меншій кількості побічних ефектів порівняно зі стандартною фармакологічною терапією. Крім того, для фітопрепаратів менш характерні обмеження щодо тривалості застосування та вікової групи. Однак екстракція, тобто вилучення біологічно активних компонентів (БАК) із рослинної сировини, що лежить в основі створення

фітопрепаратів, є надзвичайно складним процесом, який має певні ризики. Так, кожен етап екстракції БАК пов'язаний із суттєвим ризиком повної або часткової втрати компонентів через їхню нестабільність і залежність від зовнішніх фізичних та хімічних чинників [14]. Екстракти однієї й тієї ж рослини можуть суттєво різнитися за своїми біологічно активними властивостями через особливості рослинної сировини (географічне походження, умови вирощування) і технологію екстрагування. Повнота та швидкість екстракції значною мірою залежать від тривалості процесу (надмірна тривалість призводить до забруднення витяжок супутніми високомолекулярними сполуками, що може викликати небажані наслідки), в'язкості екстрагента, температурного режиму (спиртова або ефірна екстракція здійснюється при кімнатній температурі, оскільки більш високі показники спричиняють більші втрати екстрагентів), вибору екстрагента, ступеня подрібнення сировини тощо.

Щоб бути впевненим в ефективності та безпеці призначеного фітопрепарату, рослинна лікарська речовина має бути стандартизована відповідно до всіх фармацевтичних вимог до контролю. Стандартизовані екстракти містять певну фіксовану частку активної речовини, чого вдається досягти шляхом високоефективної рідинної та газової хроматографії. Порівняно зі звичайними екстрактами стандартизовані фітопрепарати мають низку абсолютних переваг, зокрема [14]:

- гарантія незмінної якості;
- більш висока концентрація БАК завдяки видаленню баластових речовин;
- здатність зберігатися протягом тривалого періоду;
- більш високий рівень біоактивності;
- легше засвоєння організмом.

Екстракти *Serenoa repens* – це складні суміші, що складаються переважно з вільних (85%) або етерифікованих (приблизно 2% метилетілових ефірів і 5-6% тригліцеридів) жирних кислот і стандартизуються саме за їх вмістом. Основними вільними жирними кислотами є лауринова (30%), олеїнова (30%), міристинова (10%) і пальмітинова (10%) кислоти. Крім вільних або етерифікованих жирних кислот в екстрактах *Serenoa repens* також були виявлені тритерпени (1%) і жирні спирти (0,8-1,1%). Разом із тим були описані інші, другорядні компоненти, такі як поліпrenoли, каротиноїди, токоферолі, вуглеводні та леткі сполуки (1%) [15, 16]. Booker et al. (2014) спостерігали значну гетерогенність у вмісті вільних жирних кислот між різними розчинниками, що значно вплинуло на фінальний продукт [17]. Найвища концентрація моно-, тригліцеридів та вільних жирних кислот була зафіксована в етанольному екстракті, зокрема у Простамол® Уно [18].

Відповідно до Європейської фармакопеї, стандартизованим вважається екстракт *Serenoa repens*, у якому:

- вміст жирних кислот (загалом) – більше 80% (у тому числі лауринової – більше 23%)

Продовження на стор. 4.

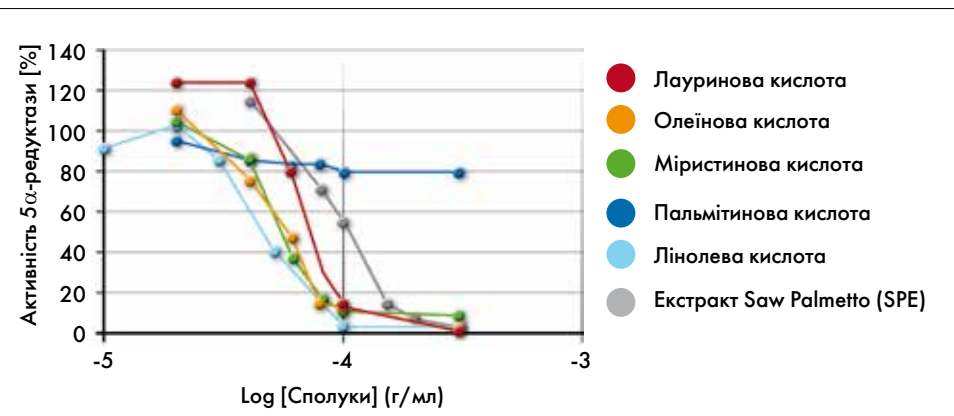


Рис. 1. Інгібування активності 5 α -редуктази під впливом вільних жирних кислот та екстракту *Serenoa repens* (адапт. за Abe et al., 2009)

Простамол® Уно: доведені переваги стандартизованого спиртового екстракту *Serenoa repens* у лікуванні ДГПЗ

Продовження. Початок на стор. 3.

• вміст фітостеринів (загалом) – більше 0,2% (у тому числі β-ситостерину – більше 0,1%).

Експерти Комітету з лікарських засобів рослинного походження (НМРС) встановили, що етанольний екстракт *Serenoa repens* сприяє полегшенню СНСШ, пов'язаних із ДГПЗ. Традиційне застосування спиртового екстракту *Serenoa repens* при ДГПЗ обґрунтоване ефективністю та доказами його безпечного використання протягом щонайменше 30 років (включаючи щонайменше 15 років у межах Європейського Союзу). Крім того, використання препарату за показаннями не потребує медичного контролю [19].

В Україні оригінальний стандартизований спиртовий екстракт плодів пальми пілкоподібної *Serenoa repens* представлений фітопрепаратом Простамол® Уно (виробництво «Берлін-Хемі АГ», Німеччина).

Склад екстракту *Serenoa repens* та якість фінального продукту значною мірою залежать від дотримання технології виробництва. Простамол® Уно за своїми характеристиками повністю відповідає вимогам Європейського агентства з лікарських засобів (ЕМА) та НМРС. Завдяки високому контролю якості сировини до процесу екстракції допускається лише 20% зібраних ягід із подальшим негайним початком висушування з метою максимального збереження фітостеролів і жирних кислот, що визначає ефективність фітопрепарату.

Клінічно доведені переваги спиртового екстракту *Serenoa repens*

Ефективність етанолового екстракту *Serenoa repens* підтверджена в багатьох контрольованих клінічних дослідженнях. За повідомленням Saidi et al. (2017), у пацієнтів, які приймали спиртовий екстракт *Serenoa repens*, спостерігалася статистично значуще збільшення середніх значень максимальної та середньої швидкості потоку сечі зі зменшенням об'єму залишкової сечі порівняно з контрольною групою ($p < 0,05$). Автори також відмітили достовірні відмінності в об'ємі ПЗ та оцінці за Міжнародною шкалою оцінки простатичних симптомів (IPSS), які свідчать на користь застосування *Serenoa repens* [20].

Спиртовий екстракт *Serenoa repens* довів високий профіль безпеки навіть при трикратному перевищенні клінічної дози: між групами пацієнтів, які приймали 320, 640 і 960 мг препарату щодня або плацебо з інтервалом у 6 міс протягом 18 міс, не було зареєстровано статистично значущих відмінностей у частоті серйозних або незначних побічних ефектів [21].

Широкомасштабний огляд, який включав дані 21 рандомізованого дослідження тривалістю до 48 тижнів за участю понад 3 тис. пацієнтів із ДГПЗ, показав, що застосування *Serenoa repens* сприяло покращенню оцінки за шкалою IPSS і збільшенню максимального потоку сечі. Побічні ефекти, пов'язані із застосуванням *Serenoa repens*, були легкими та нечастими, що свідчить про високий профіль безпеки препарату [22] (рис. 2).

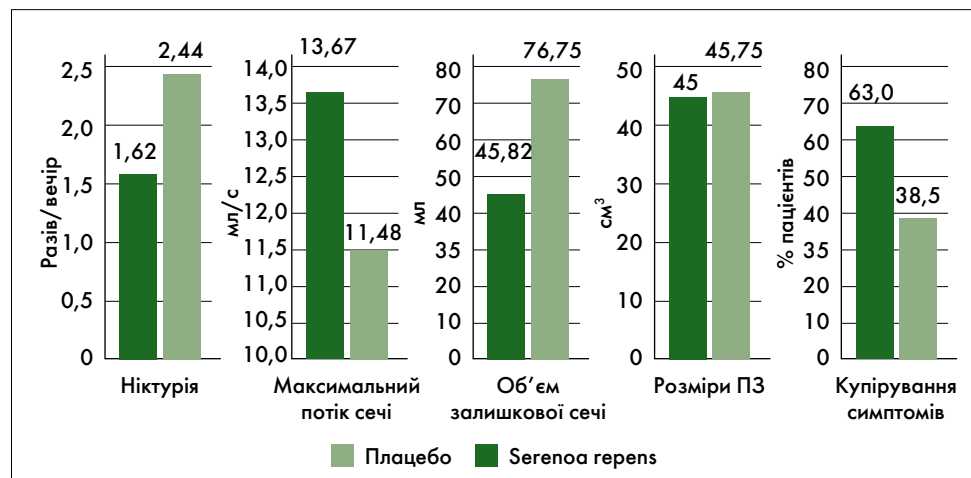


Рис. 2. Результати лікування ДГПЗ екстрактом *Serenoa repens* за даними Кокранівського огляду [22]

Важливою перевагою спиртового екстракту *Serenoa repens* (Простамол® Уно) є відсутність системних побічних ефектів завдяки тропності виключно до клітин ПЗ. Дослідження, проведене у 30 урологічних відділеннях Словаччини, показало, що прийом Простамол® Уно протягом одного року сприяв збільшенню максимального потоку сечі (різниця – 2,31 мл/с до та після лікування), зменшенню об'єму залишкової сечі (різниця – 53,6% до та після лікування) і суттєво полегшував СНСШ [23]. Слід зазначити, що прийом Простамолу Уно не викликав жодних серйозних побічних ефектів і жоден із пацієнтів не припинив лікування через небажані явища.

За результатами 10-річного обсерваційного дослідження, терапія Простамолом Уно запобігла прогресуванню проявів ДГПЗ як за суб'єктивними (IPSS, шкала якості життя QoL), так і за об'єктивними (розміри ПЗ, швидкість сечовипускання, об'єм залишкової сечі) критеріями. Крім того, побічних ефектів, безпосередньо пов'язаних із застосуванням препарату, у пацієнтів не спостерігалася [24].

Згідно з висновками Aliaev et al. (2009), Простамол® Уно в дозі 320 мг/добу ефективно зменшував прогресування симптомів ДГПЗ, покращуючи якість життя чоловіків. Як повідомили автори, препарат добре переносився й не викликав серйозних побічних ефектів, які змусили б пацієнтів припинити лікування [25].

У трирічному клінічному дослідженні було встановлено, що терапія Простамолом Уно суттєво зменшувала СНСШ, оцінені за шкалою IPSS, поліпшувала якість життя хворих і призупиняла прогресування ДГПЗ, не спричинивши побічних ефектів [26]. Препарат продемонстрував ефективність у купіруванні докучливих СНСШ, зокрема обструктивних, характерних для ДГПЗ у поєднанні з хронічним абактеріальним простатитом [27]. Ефект аналізували за даними анамнезу захворювання, скаргами пацієнтів, результатами пальцевого ректального дослідження ПЗ, оцінкою за шкалами IPSS, QoL, індексу симптомів хронічного простатиту Національного інституту охорони здоров'я США (опитувальник NIH-CPSI), бактеріологічними дослідженнями

сечі та секрету ПЗ, а також за показниками урофлоуметрії, ультразвукового дослідження сечового міхура/ПЗ і трансектальної енергетичної доплерографії ПЗ. У ході дослідження було встановлено значне зменшення кількості балів за шкалою IPSS (з 14 до 6,8) та індексу шкали NIH-CPSI (з 18,4 до 12,3), покращення QoL (з 3,9 до 1,9) та підвищення максимального потоку сечі (з 12,4 до 18,2 мл/с). Спектральна доплерографія виявила поліпшення кровотоку ПЗ у 53,3% пацієнтів. При цьому суттєвих побічних реакцій під час застосування препарату зареєстровано не було.

Покращення якості життя та запобігання прогресуванню симптомів за мінімального ризику побічних ефектів – це головні цілі ефективної терапії ДГПЗ. Дієвість і високий профіль безпеки фітопрепарату Простамол® Уно були продемонстровані в багатьох клінічних дослідженнях. Належний контроль виробництва та відповідність вимогам ЕМА/НМРС щодо стандартизації рослинних екстрактів гарантує якість фітопрепарату Простамол® Уно, забезпечуючи таким чином високу ефективність, добру переносимість і безпечність за відсутності системного впливу.

Література

- Kozminski M.A., Wei J.T., Nelson J., Kent D. M. Baseline characteristics predict risk of progression and response to combined medical therapy for benign prostatic hyperplasia (BPH). *BJU Int.* 2015 Feb;115(2):308-16. doi: 10.1111/bju.12802. Epub 2014 Aug 13. PMID: 24825577; PMCID: PMC4231026.
- Franco J.V., Trivisonno L., Sgarbossa N.J., Alvez G.A., Fieiras C., Escobar Liquitay C. M., Jung J. H. *Serenoa repens* for the treatment of lower urinary tract symptoms due to benign prostatic enlargement. *Cochrane Database Syst Rev.* 2023 Jun 22;6(6): CD001423. doi: 10.1002/14651858.CD001423.pub4. PMID: 37345871; PMCID: PMC10286776.
- Gravas S., Cornu J. N., Gacci M., Gratzke C., Herrmann T. R. W., Mamoulakis C. et al. EAU Guidelines on Management of Non-Neurogenic Male Lower Urinary Tract Symptoms (LUTS), incl. Benign Prostatic Obstruction (BPO). European Association of Urology. Available at: <https://uroweb.org/guidelines/management-of-non-neurogenic-male-luts> (Accessed 7 June 2023) 2022.
- Lerner L.B., McVary K.T., Barry M.J., Bixler B.R., Dahm P., Das A.K. et al. Management of Lower Urinary Tract Symptoms Attributed to Benign Prostatic Hyperplasia: AUA GUIDELINE PART I-Initial Work-up and Medical Management. *Journal of Urology* 2021;206(4):806–817. [DOI: 10.1097/JU.0000000000002183].
- Sultan C., Terraza A., Devillier C. et al. Inhibition of androgen metabolism and binding by a liposterolic extract of *Serenoa repens* B in human foreskin fibroblasts // *J. Steroid. Biochem.* 1984. Vol. 20. No 1. P. 515-519.

- Bayne C.W., Donnelly F., Ross M., Habib F.K. *Serenoa repens* (Permixon): a 5α-reductase types I and II inhibitor-new evidence in a coculture model of BPH. *Prostate.* 1999 Sep 1;40(4):232-41. doi: 10.1002/(sici)1097-0045(199909)40:4<232::aid-pros4>3.0.co;2-0. PMID: 10420151.
- Dedhia R.C., McVary K.T. Phytotherapy for lower urinary tract symptoms secondary to benign prostatic hyperplasia. *The Journal of Urology* 2008;179:2119-25
- Weisser H., Tunn S., Behnke B., Krieg M. Effects of the sabal serrulata extract IDS 89 and its subfractions on 5 alpha-reductase activity in human benign prostatic hyperplasia. *The Prostate* 1996;28:300.
- Breu W., Hagenlocher M., Redl K. et al. Anti-inflammatory activity of sabal fruit extracts prepared with supercritical carbon dioxide. In vitro antagonists of cyclooxygenase and 5-lipoxygenase metabolism // *Arzneimittelforschung.* 1992. Vol. 42. No 4. P. 547-551.
- Paubert-Braquet M., Mencia Huerta J.M., Cousse H., Braquet P. Effect of the lipidic lipidosterolic extract of *Serenoa repens* (Permixon) on the ionophore A23187-stimulated production of leukotriene B4 (LTB4) from human polymorphonuclear neutrophils // *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids.* 1997. Vol. 57. No 3. P. 299-304.
- Di Silverio F., Flammia G.P., Sciarra A., Capone M., Mauro M., Buscarini M., Tavan M., D'Eramo G. Plant extracts in BPH. *Minerva Urol Nefrol.* 1993 Dec;45(4):143-9. PMID: 7517582.
- Vacherot F., Azzouz M., Gil-Diez-De-Medina S., Colombel M., De La Taille A., Lefrère Belda M.A., Abbou C.C., Raynaud J.P., Chopin D.K. Induction of apoptosis and inhibition of cell proliferation by the lipid-sterolic extract of *Serenoa repens* (LSEs, Permixon) in benign prostatic hyperplasia. *Prostate.* 2000 Nov 1;45(3):259-66.
- Roehrborn C.G. Chapter 103: Benign prostatic hyperplasia: etiology, pathophysiology, epidemiology, and natural history. In: Partin AW, Peters CA, Kavoussi LR, Dmochowski RR, Wein AJ, editors(s). *Campbell Walsh Urology.* 13th edition. Elsevier, 2020.
- <https://acsm.ru/obuchenie/statyi/4772>.
- Abe M., Ito Y., Suzuki A., Onoue S., Noguchi H., Yamada S. Isolation and pharmacological characterization of fatty acids from Saw palmetto extract. *Anal. Sci.* 2009;25, 553-557.
- Bedner M., Schantz M.M., Sander L.C., Sharpless K.E. Development of liquid chromatographic methods for the determination of phytosterols in standard reference materials containing Saw palmetto. *J. Chromatogr. A* 2008;1192, 74-80.
- Booker A., Suter A., Krnjic A., Strassel B., Zloh M., Said M., Heinrich M. A phytochemical comparison of Saw palmetto products using gas chromatography and 1H nuclear magnetic resonance spectroscopy metabolomic profiling: Saw palmetto – Metabolomic profiling. *J. Pharm. Pharmacol.* 2014, 811-822.
- Marti Guillaume & Joulia, Philippe & Amiel, Aurélien & Fabre, Bernard & David, Bruno & Fabre, Nicolas & Fiorini-Puybaret, Christel. (2019). Comparison of the Phytochemical Composition of *Serenoa repens* Extracts by a Multiplexed Metabolomic Approach. *Molecules.* 24. 2208. 10.3390/molecules24122208.
- Sabalís serrulatae fructus* – herbal medicinal product / European Medicines Agency (EMA). Saw palmetto fruit: summary for the public. 5 April 2016 EMA/823974/2015.
- Saidi S., Stavridis S., Stankov O., Dohcevic S., Panov S. Effects of *Serenoa repens* Alcohol Extract on Benign Prostate Hyperplasia. *Pril (Makedon Akad Nauk Umet Odd Med Nauki).* 2017 Sep 1;38(2):123-129. doi: 10.1515/prilozi-2017-0030. PMID: 28991765.
- Avins A.L., Lee J.Y., Meyers C.M., Barry M.J. Safety and Toxicity of Saw Palmetto in the CAMUS Trial. *The Journal of Urology, Volume 189, Issue 4, 2013, Pages 1415-1420, ISSN 0022-5347, https://doi.org/10.1016/j.juro.2012.10.002.*
- Wilt T., Ishani A., MacDonald R. *Serenoa repens* for benign prostatic hyperplasia. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2002, Issue 3. Art. No.: CD001423. doi: 10.1002/14651858.CD001423.
- Breza J., Kliment Jan & Valansky Ladislav & Capova Gertruda. (2005). *Prostamol uno* (alcohol extract of the fruits of *Serenoa repens*) in the treatment of symptomatic benign prostatic hyperplasia. *Lekarsky Obzor.* 54. 139-144.
- Aliaev Iu.G., Vinarov A.Z., Demidko Iu.L., Spivak L.G. [The results of the 10-year study of efficacy and safety of *Serenoa repens* extract in patients at risk of progression of benign prostatic hyperplasia]. *Urologiia.* 2013 Jul-Aug;(4):32-6. Russian. PMID: 24159762.
- Aliaev Iu. & Apolikhin O. & Mazo E.B. & Vinarov A. & Lokshin K.L. & Medvedev A.A. & Permiakova O.V. & Spivak L. & Shkol'nikov M.E. (2009). Efficacy and safety of prostamol-UNO in the treatment of patients with initial symptoms of prostatic adenoma and risk of progression: 2 years of investigations. *Urologiia.* 1999. 36-40.
- Vinarov A.Z., Aliaev Iu.G., Apolikhin O.I., Mazo E.B., Darenkov S.P., Demidko Iu.L., Lokshin K.L., Medvedev A.A., Permiakova O.V., Spivak L.G., Shkol'nikov M.E. [Results of three-year clinical study of prostamol uno efficacy and safety in patients with initial symptoms of prostatic adenoma and risk of its progression]. *Urologiia.* 2010 Nov-Dec;(6):3-10. Russian. PMID: 21433319
- Trapeznikova M.F., Dutov V.V., Dolgov A.G., Urenkov S.B. [Prostamol-Uno treatment in patients with prostatic adenoma and chronic non-infectious prostatitis]. *Urologiia.* 2008 Sep-Oct;(5):39-42. PMID: 19069494.

Підготувала Дарина Чернікова



ЗМІСТ

УРОЛОГІЯ

Простамол® Уно: доведені переваги стандартизованого спиртового екстракту <i>Serenoa repens</i> у лікуванні ДГПЗ	
Фітотерапія для лікування симптомів, пов'язаних із доброякісною гіперплазією передміхурової залози (ДГПЗ), є поширеною практикою в усьому світі. Екстракт ягід американської пальми <i>Serenoa repens</i> зарекомендував себе як дієвий засіб для полегшення проявів ДГПЗ та запобігання її прогресуванню.	3
Сучасні неантибіотичні стратегії лікування та профілактики інфекцій сечовивідних шляхів	
Часте використання антибіотиків при рецидивуючих інфекціях сечовивідних шляхів (ІСШ) призводить до розвитку резистентності уропатогенів, що ускладнює процес лікування. Новітні неантибіотичні стратегії терапії та профілактики ІСШ представлені застосуванням добавок із D-маннозою та екстрактом журавлини, що мають доведену ефективність проти найпоширенішого збудника таких інфекцій — <i>Escherichia coli</i>	6
Антибактеріальна терапія левофлоксацином у хворих на гострий серозний простатит	
В.В. Спиридоненко, Ю.М. Гурженко	
Більшість пацієнтів із гострим простатитом можна лікувати амбулаторно за допомогою пероральних антибіотиків, але за наявності системних проявів захворювання, утруднення сечовипускання, непереносимості або високого ризику резистентності до антибіотиків хворий потребує госпіталізації та внутрішньовенного введення антибіотиків широкого спектра дії. Для визначення оптимального підходу до цієї категорії хворих було проведено дослідження, яке оцінювало ефективність і безпечність оригінального левофлоксацину в лікуванні гострого серозного простатиту.	8-11
Лікування та профілактика інфекцій в урологічній практиці в світлі рекомендацій EAU 2024	
О.Д. Нікітін	
У рамках форуму «Ukraine Nephro-Urology» обговорювалися підходи до нефропротекції відповідно до останніх даних доказової медицини, особливості лікування інфекцій сечових шляхів в епоху антибіотикорезистентності та інші актуальні питання фармакотерапії у нефрології та урології. Сучасний погляд на лікування та профілактику інфекцій в урологічній практиці в світлі рекомендацій Європейської асоціації урології (European Association of Urology, EAU) 2024 року представив завідувач кафедри урології НМУ ім. О.О. Богомольця, доктор медичних наук, професор О.Д. Нікітін.	14-15
Уродинамічні дослідження у хворих на доброякісну гіперплазію передміхурової залози	
В.І. Горовий	
У статті описано уродинамічні дослідження, які виконують у пацієнтів із доброякісною гіперплазією передміхурової залози з метою визначення в них обструктивного сечовипускання, функціонального стану детрузора та виключення нейрогенної дисфункції нижніх сечових шляхів. Ці методи дозволяють встановити стадію захворювання й обрати відповідний вид лікування пацієнта.	22-26





2025

ЛЬВІВСЬКИЙ МЕДИЧНИЙ ФОРУМ

20-22 ТРАВНЯ

ПАЛАЦ МИСТЕЦТВ
(вул.Коперника, 17)

29

МЕДИЧНА ВИСТАВКА

«ГалMED»

В РАМКАХ ВИСТАВКИ:

• VIII СПЕЦІАЛІЗОВАНА ЕКСПОЗИЦІЯ «РЕАБІЛІТАЦІЯ»

В РАМКАХ ФОРУМУ:

• науково-практичні конференції;
• фахові школи;
• майстер-класи;
• демонстрації нових технологій, матеріалів за участю провідних

ЗА ПІДТРИМКИ:

• Міністерства охорони здоров'я України
• Департаменту охорони здоров'я ЛОДА
• Управління охорони здоров'я ЛМР

ІНФОРМАЦІЙНІ ПАРТНЕРИ:



ОРГАНІЗАТОР ФОРУМУ:

Гал-ЕКСПО®
АКЦІОНЕРНЕ ТОВАРИСТВО

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

Реклама

Сучасні неантибіотичні стратегії лікування та профілактики інфекцій сечовивідних шляхів

Рецидивуючі інфекції сечовивідних шляхів (рІСШ) становлять глобальну проблему для системи охорони здоров'я. Виснажливі симптоми заважають звичному способу життя та погіршують самопочуття пацієнтів. Разом із тим часте використання антибіотиків при повторних епізодах ІСШ призводить до розвитку резистентності уропатогенів, що ускладнює процес лікування. Новітні неантибіотичні стратегії терапії та профілактики ІСШ представлені застосуванням добавок із D-маннозою та екстрактом журавлини, що мають доведену ефективність проти найпоширенішого збудника таких інфекцій — *Escherichia coli*.

Ключові слова: рецидивуючі інфекції сечовивідних шляхів, уропатогенна *Escherichia coli*, антибіотикорезистентність, D-манноза, екстракт журавлини.

Поширеність рІСШ та резистентність до антибіотиків: пошук новітніх неантибіотичних стратегій

За оцінками, у світі щороку реєструється 150 млн випадків ІСШ [1]. Неускладнений гострий цистит, також відомий як неускладнена інфекція сечовивідних шляхів, діагностується в невагітних жінок без відомих функціональних чи анатомічних відхилень або супутніх захворювань [1]. Натомість ускладнені ІСШ виникають у пацієнтів чоловічої й жіночої статі з коморбідними станами та аномаліями, які впливають на функцію сечовидільної системи, що зумовлює більш тяжкий перебіг захворювання та часті рецидиви [2, 3]. Встановлено, що у близько 80% жінок виникає щонайменше один випадок ІСШ протягом життя, а 45% — страждають на повторні ІСШ [4-6]. Термін «рецидивуюча ІСШ» застосовується, коли мають місце ≥ 2 симптомних епізодів протягом 6 міс або ≥ 3 симптомних епізодів протягом 12 міс [7]. Особливо часто на рІСШ страждають сексуально активні жінки та пацієнтки в постменопаузі [8].

Наразі ІСШ є одним із найбільш поширених станів, пов'язаних із призначенням протимікробних препаратів, що підвищує ризик антибіотикорезистентності, яка становить глобальну проблему для охорони здоров'я [9, 10]: так, міжнародне дослідження моделей чутливості до антибіотиків, проведене у 17 європейських країнах, показало, що 42% ІСШ, асоційованих з *E. coli*, були резистентними до одного або кількох препаратів [11].

Окрім розвитку мультирезистентних штамів використання антибіотиків при ІСШ має й інші недоліки. Так, у 25-35% випадків рІСШ виникали протягом 6 міс після першого лікування

протимікробними препаратами [16] і в 44% випадків — протягом 12 міс [8]. Крім того, повторне застосування антибіотиків порушує склад місцевої мікробіоти й спричиняє численні побічні ефекти, такі як нудота, блювання, діарея, головний біль та шкірні висипи.

Для вирішення проблеми антибіотикорезистентності та уникнення потенційних побічних ефектів останнім часом все частіше застосовують альтернативні, неантибіотичні, підходи до лікування та профілактики ІСШ, зокрема добавки з D-маннозою та екстрактом журавлини, що відображено й у сучасних урологічних настановах [17-19, 22].

Потужний терапевтичний потенціал та механізм дії D-маннози при ІСШ

Уропатогенна *E. coli* (UPEC) викликає ІСШ за рахунок прикріплення до маннозильованих білкових компонентів (уроплакнів) на епітелії сечового міхура. Часто UPEC вдається уникнути впливу імунітету господаря, що сприяє формуванню внутрішньоклітинних бактеріальних спільнот із подальшим розвитком більш серйозної інфекції та збільшенням ризику рецидиву (рисунок) [20].

Оновлений гайдлайн Європейської асоціації урології (EAU) включає результати систематичного огляду восьми досліджень (двох — із використанням лише D-маннози та шести — у комбінації з іншими засобами), які продемонстрували, що D-манноза здатна більш ефективно захищати від рецидивів циститу порівняно з плацебо [21]. Експерти EAU рекомендують використовувати D-маннозу для зменшення числа повторних епізодів циститу [22].

Комбінація D-маннози, засобів на основі журавлини та пробіотиків: посилена антиадгезивна активність щодо уропатогенів

Результати пілотного дослідження Pugliese et al. (2020) показали, що більшості пацієнтів із гострим неускладненим циститом вдається досягти полегшення симптомів без застосування антибіотиків [23]. Так, використання комбінованого засобу з D-маннозою та журавлиною сприяло усуненню симптомів циститу в 90,9% жінок упродовж 30 днів.

D-манноза є унікальним засобом, оскільки має здатність зв'язувати й блокувати адгезини FimH, розташовані на кінчику бактеріальних фімбрій типу 1, відіграючи роль конкурентного інгібітора бактеріальної адгезії до рецепторів уротеліальних клітин. Як наслідок, патогенні бактерії виводяться при сечовипусканні без шкоди для здоров'я [21].

Встановлено, що в добавках доза D-маннози 0,2 г/кг маси тіла є безпечною для щоденного споживання протягом тривалого періоду. Приблизно третина D-маннози потрапляє в сечу через 60 хв після прийому добавки, де вона може блокувати приєднання UPEC. Захисні властивості D-маннози проявляються за концентрації у сечі $>0,1\%$. Якщо концентрація становитиме $>2,5\%$, бактерії втрачають здатність прикріплюватися до стінок сечового міхура. Тому запорукою ефективності лікування та профілактики рІСШ є створення достатньо високої концентрації D-маннози в сечі при прийомі її з добавкою.

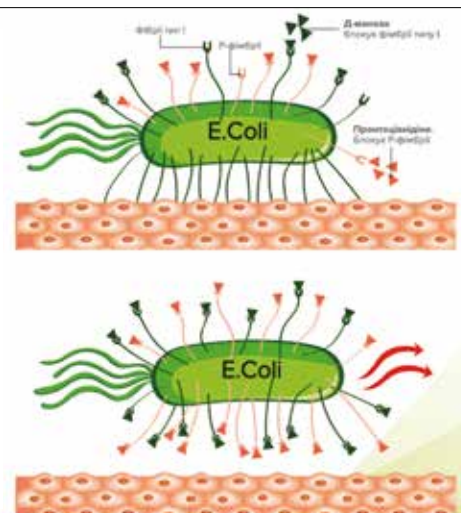


Рис. Блокуюча дія D-маннози на адгезини UPEC

Konesan et al. (2022) дійшли висновку, що D-манноза (у тому числі в комбінації з журавлиною) може бути найефективнішою стратегією для зменшення рецидивів ІСШ, викликаних UPEC [24]. Аналогічних висновків дійшли del Popolo et al. (2018): після лікування оцінка за візуально-аналоговою шкалою знизилася з 8,07 до 4,74 бала, що підтверджує дієвість D-маннози при симптомних бактеріальних ІСШ у жінок і чоловіків [25].

Здатність протидіяти бактеріальній адгезії є важливим механізмом, який властивий добавкам як із журавлиною, так і з D-маннозою. Howell et al. (2024) in vitro та ex vivo довели антиадгезивну активність журавлини щодо *E. coli* з фімбріями двох типів (P-типу та типу 1) і D-маннози проти *E. coli* типу 1 [26].

У 2023 році широкомасштабний Кокранівський огляд, до якого увійшли 50 клінічних випробувань, виявив, що фітотерапія може запобігти або зменшити ризик повторних ІСШ у жінок, дітей та пацієнтів інших груп ризику [27]. Kranz et al. об'єднали сучасні дані (12 рандомізованих клінічних досліджень, $n=1797$) щодо фітотерапевтичних засобів у лікуванні та профілактиці рецидивуючого неускладненого циститу [28]. За висновками авторів, комбіновані добавки з D-маннозою та екстрактом журавлини сприяли зменшенню кількості випадків ІСШ протягом 150 днів спостереження (16% проти 52,9% у групі плацебо) [29]. Аналогічно Koradia et al. (2019) установили, що фітотерапія скорочує тривалість проявів ІСШ (дизурії, частого сечовипускання, імперативних позивів і надлобкового болю) у 2,5 раза [30]. При цьому жодних побічних ефектів у пацієнтів, які отримували лікування добавками з D-маннозою та журавлиною, зареєстровано не було.

За даними огляду C.B. Ching (2022), на сьогодні проведено низку досліджень, які продемонстрували ефективність використання екстракту/соку журавлини та пробіотиків для профілактики ІСШ у дітей. Дані про використання D-маннози в педіатричній практиці було екстрапольовано з літератури, що стосується менеджменту ІСШ у дорослих пацієнтів.

Як зазначають E.M. Brownlee et al. (2020), D-манноза є ефективним засобом профілактики рІСШ, що знижує їх ризик на 53% у складних урологічних пацієнтів. Цей ефект, у свою чергу, зменшує потребу в тривалому профілактичному застосуванні антибіотиків і може знизити ризик

колонізації сечовидільного тракту мультирезистентними штамми.

За результатами описового огляду R. Ala-Jaakkola et al. (2022), D-манноза проявляє пробіотичну дію при застосуванні разом із лактобактеріями. Зокрема, на фоні прийому добавок, що містили D-маннозу, сухий екстракт журавлини, *Lactobacillus plantarum* LP01 і *Lactobacillus paracasei* LPC09, у жінок із циститом мало місце виражене зменшення симптомів гострої ІСШ (дизурії, частого сечовипускання, імперативних позивів та надлобкового болю) упродовж довгострокового періоду спостереження (Vicariotto F., 2014).

Отже, для комплексної підтримки імунної системи та захисту від ІСШ доцільно використовувати комбінований засіб із потужною антиадгезивною активністю та доведеними властивостями проти найбільш поширених уропатогенів, зокрема UPEC.

D-Mannose Sticks (виробник SUNLIFE®, Німеччина) — це високоякісний продукт, розроблений відповідно до результатів сучасних досліджень, який містить у своєму складі цільову дозу D-маннози (2000 мг), порошок журавлиного соку (110 мг), а також вітаміни С (80 мг) і В₂ (1,4 мг), які сприяють нормалізації рН сечі. Унікальна висока доза D-маннози (2000 мг в одному саше) дозволяє досягти її цільових концентрацій та усунути інфекцію навіть у складних урологічних пацієнтів із множинними рецидивами циститу та вираженою імуносупресією.

SUNLIFE® є одним із провідних європейських виробників харчових добавок, який постачає фармацевтичну продукцію у понад 86 країнах. Високоякісні лікарські засоби виготовляються відповідно до рекомендацій IFS (International Food Standard), HACCP (Hazard Analysis and Critical Control Points) і GMP (Good Manufacturing Practices), а також DIN ISO 13485, що є гарантією ефективності та безпеки.

D-Mannose Sticks у формі саше слід приймати, висипавши його вміст у 250 мл води і перемішавши або помістивши на язик і залишивши повільно розчинятися в роті. Добова доза становить **2,2 г порошку (1 саше); у гострих випадках доза може бути підвищена до 6 г (до 3 стіків на добу).**

Список літератури — в редакції.

Підготувала **Дарина Чернікова**



ЗМІСТ

УРОЛОГІЯ

Нові уявлення щодо стійкості нітрофурантоїну до розвитку резистентності уропатогенів

Р. Кеттвелл, Ш. Джонс та співавт.

Поширення антибіотикорезистентності становить серйозну проблему для глобальної системи здоров'я. До більшості антибіотиків резистентність зазвичай виникає протягом десятиліття після першого їх клінічного застосування. Однак нітрофурантоїн є винятком у цій тенденції, оскільки рівень резистентності до нього залишається низьким, попри високу частоту використання для лікування інфекцій сечовивідних шляхів. 27

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

Е.П. Кемерон, Д.Е. Чанг та співавт.

У статті представлено 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 гіперактивного сечового міхура, що дозволить максимізувати контроль симптомів та підвищити якість життя пацієнтів, одночасно мінімізувавши побічні ефекти й тягар захворювання. 28-30

АНДРОЛОГІЯ

Фіброз яєчок: патогенез, діагностика та лікування.

Погляд на асоційовані захворювання

Ю. Ксю, П. Ху та співавт.

Фіброз яєчок (ФЯ) призводить до фіброзного ремоделювання, ушкодження тестикулярної тканини і незворотної втрати чоловічої репродуктивної функції. Однак наразі бракує комплексних оглядів, які б систематично висвітлювали патогенез, діагностику та лікування ФЯ з точки зору асоційованих із ним захворювань. У цій статті розглянуто зазначені аспекти ФЯ, з особливим наголосом на ролі клітин яєчка у фіброзному процесі. 12-13

Оновлені дані щодо менеджменту чоловічого безпліддя

Рекомендації Американської урологічної асоціації та Американського товариства репродуктивної медицини 2024 року

Р.Е. Бранніган, Л. Хермансон та співавт.

У 2024 році було внесено зміни до рекомендацій Американської урологічної асоціації (AUA) щодо чоловічого безпліддя. У представленому документі міститься кілька оновлень, включаючи переглянуті порогові значення для тестування на мікроредацію Y-хромосоми, показання до магнітно-резонансної томографії органів малого таза у чоловіків із безпліддям, а також рекомендації щодо використання тестикулярної сперми у чоловіків без азооспермії. 16-19

Аванафіл — препарат нового покоління для ефективного і безпечного лікування еректильної дисфункції

Наявність кардіоваскулярних ризиків може ускладнювати корекцію еректильної дисфункції (ЕД) і вимагати особливого підходу до лікування. Пероральні інгібітори фосфодіестерази 5-го типу, з огляду на їхні високі профілі ефективності та безпеки, добру переносимість, зручність застосування та неінвазивність, є препаратами першої лінії для лікування ЕД. Зокрема, представник цієї групи нового покоління Аванафіл має унікальні фармакологічні властивості, які сприяють мінімізації побічних ефектів і забезпечують швидкий початок дії та кращий комплаєнс. 20-21

Медична газета «Здоров'я України»

Тематичний номер «Урологія. Нефрологія. Андрологія»

Редакційна колегія

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

Засновник – Ігор Іванченко
Медична газета «Здоров'я України».

Тематичний номер «Урологія. Нефрологія. Андрологія»

Видавець: ТОВ «Медичні аспекти здоров'я людини»

Ідентифікатор медіа R30-05253

Передплатний індекс: 86683

Шеф-редактор **Марія Ареф'єва**

Поштова адреса:

Офіс 23в, вул. Світлицького, 35, м. Київ, 04123

E-mail: zu@health-ua.com, www.health-ua.com

Тел.: +380 (95) 117-34-36

Редакція mariya.arefyeva@gmail.com

Відділ маркетингу v.koroleva@health-ua.com

Відділ передплати та розповсюдження podpiska@health-ua.com.

Газету віддруковано: ТОВ "ПРИНТ-ІНК" вул. Зодчих, буд. 50А, офіс 1, м. Київ, 03162

Підписано до друку – березень 2025 р.

Замовлення № 0096.

Загальний наклад **10 200** прим.

Редакція може публікувати інформаційні матеріали, не поділяючи поглядів авторів. Відповідальність за достовірність фактів, цитат, імен та інших відомостей несуть автори. Редакція залишає за собою право редагувати та скорочувати надані матеріали. Матеріали з позначкою «реклама» публікуються на правах реклами.

Позначка «реклама» використовується для публікацій рекламного характеру, які містять інформацію про медичні лабораторії, послуги медичних закладів, медичну апаратуру тощо, а також рекламу лікарських засобів, які відпускаються без рецепта лікаря та не внесені до переліку заборонених до рекламування лікарських засобів відповідно до ч. 4 ст. 26 Закону України «Про лікарські засоби» та з урахуванням положень ст. 21 Закону України «Про рекламу».

Публікації з позначкою ❶ містять інформацію про лікарські засоби, застосування та відпуск яких дозволені лише за рецептом лікаря, а також внесені до переліку заборонених до рекламування лікарських засобів, та призначені для медичних установ і лікарів.

Правовий режим інформації, викладеної в цьому виданні або наданій для розповсюдження на спеціалізованих заходах із медичної тематики, визначається Законом України від № 123/96ВР «Про лікарські засоби», а також Законом України № 270/96-ВР «Про рекламу». Відповідальність за зміст рекламних та інформаційних матеріалів несуть особи, які надали їх для розміщення у виданні. Повне або часткове відтворення та тиражування у будь-який спосіб матеріалів, опублікованих у цьому виданні, допускається тільки з письмового дозволу редакції та з посиланням на джерело. Рукописи не повертаються і не рецензуються.

Медична газета «Здоров'я України». Тематичний номер «Урологія. Нефрологія. Андрологія» є спеціалізованим виданням для медичних установ та лікарів.

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

Антибактеріальна терапія левофлораксацином у хворих на гострий серозний простатит

За оцінками, гострий бактеріальний простатит становить приблизно 10% усіх випадків простатиту. Як правило, гострі бактеріальні інфекції передміхурової залози (ПЗ) є позаликарняними, проте в деяких випадках вони виникають після трансуретральних маніпуляцій (катетеризація уретри, цистоскопія) або трансректальної біопсії простати. Більшість пацієнтів із гострим простатитом (ГП) можна лікувати амбулаторно за допомогою пероральних антибіотиків, але за наявності системних проявів захворювання, утруднення сечовипускання, непереносимості або високого ризику резистентності до антибіотиків хворий потребує госпіталізації та внутрішньовенного введення антибіотиків широкого спектра дії. Для визначення оптимального підходу до менеджменту цієї категорії хворих було проведено дослідження, яке оцінювало ефективність і безпечність оригінального левофлораксацину в лікуванні гострого серозного простатиту, а також порівнювало ці показники з такими при стандартній антибактеріальній терапії (цефуроксим). Згідно з отриманими результатами, динаміка відновлення клінічного стану хворих на гострий серозний простатит у разі парентерального введення монодози левофлораксацину 500 мг/добу виявилася такою, що відповідає очікуваному добрим клінічним результатам у терміні 7-10 діб. Зазначений метод характеризувався вірогідно кращим профілем безпеки і комплаєнтністю, що вказує на більшу прихильність хворих до внутрішньовенного використання монодози левофлораксацину з подальшим одноразовим прийомом оральної форми препарату.

Ключові слова: гострий простатит, хронічний простатит, хронічний бактеріальний простатит, запалення, доброякісна гіперплазія передміхурової залози, симптоми нижніх сечових шляхів, Міжнародна шкала оцінки простатичних симптомів, антибактеріальна терапія, левофлораксацин.



В.В. Спиридоненко



Ю.М. Гурженко

Незаперечні факти, які ґрунтуються на наукових даних, вказують на те, що хронічне запалення тканини ПЗ – хронічний простатит (ХП) – є найпоширенішим урологічним діагнозом у представників чоловічої статі віком <50 років, а також третім за поширеністю діагнозом у чоловіків >50 років після доброякісної гіперплазії передміхурової залози (ДГПЗ) і раку передміхурової залози (РПЗ) [1-4].

Для запалення ПЗ є характерним домінування випадків саме хронічного процесу, у той час як випадки ГП зустрічаються нечасто. Ініціалізація утворення вогнищ хронічного запального процесу в ПЗ може відбуватися у самому ранньому періоді життя чоловіка (пубертат), і такий процес частіше за все буде мати мало- або безсимптомний перебіг. На відміну від клінічно однорідної картини ГП, що представлена класичними ознаками гострого запального процесу, ХП властива досить поліморфна клінічна картина з варіабельним перебігом захворювання. Клінічно ГП проявляється як гостра інфекція сечовивідних шляхів із відповідними симптомами нижніх сечових шляхів (НСШ), тому цей стан часто інтерпретується лікарями як остання нозологія. ГП може бути також й ускладненням обструктивного захворювання нижніх сечових шляхів добро- (ДГПЗ) або злоякісного (РПЗ) генезу, виникати через реалізацію різних факторів ризику, включаючи обструкцію вихідного отвору сечового міхура різної етіології, через певні нейрогенні дисфункції, імуносупресію тощо [1]. Вважається, що ГП можна діагностувати значно легше, ніж ХП, саме через більш однорідну клінічну картину першого. Приблизно 5% випадків ГП будуть призводити до розвитку та прогресування ХП із типовою клінікою [2], хоча морфологічні зміни за умов клінічної реконвалесценції будуть характеризуватися утворенням вогнищ запалення у простатичній тканині з подальшими склеротичними змінами. Деякі дослідники припускають більш вищу частоту ГП (близько 20% усіх випадків простатиту), а також окреслюють загальносвітові проблеми антибактеріального лікування (формування мультирезистентних штамів,

що продукують β-лактамази; високий відсоток утворення бактеріальних біоплівків і зміна мікробного пейзажу в етіології простатиту) [5].

У патоморфологічному аспекті простатит визначається як збільшення кількості запальних клітин у ПЗ інфекційного або запального генезу. Процес починається з альтерації, формування ексудації з активацією протизапальних факторів феномену запалення (цикл арахідонової кислоти із циклооксигеназними та 5-ліпоксигеназними шляхами, секрецією інтерлейкінів, простагландинів, факторів некрозу пухлини, клітинно-ядерних сполук, цитокінів, хемокінів тощо) та активним вільнорадикальним окисненням. Подальше залучення запальних клітин до місця ураження (головним чином нейтрофілів) надає процесу традиційних морфологічних ознак, із поступовою лімфоцитарно-макрофагальною інфільтрацією строми [3]. Хронічне запалення підвищує ризик прогресування ДГПЗ, що потребує використання протизапальних препаратів [6].

Історичний контекст вказує на формування поглядів соціуму на простатит від описання лише гострих випадків, із гнійними ускладненнями, незначною поширеністю цього захворювання та лікуванням з акцентом на венеричний генез цього стану. Згодом, у другій половині ХХ ст., у зв'язку з розповсюдженням кваліфікованої медичної допомоги на всі верстви населення, набуттям діагностичного досвіду та профілактичної спрямованості медицини, а також із зростанням популярності здорового способу життя проблема діагностики та лікування простатиту почала набувати актуальності. Це надало можливості діагнозу «простатит» зайняти провідне місце у структурі урологічної практики. На початку 1990-х років проблема простатиту потребувала візитів до медичного закладу понад 2 млн чоловіків на рік [4]. Світова актуальність поширення простатиту сприяла формуванню уніфікованої класифікації Національного інституту здоров'я (NIH, США), що виділяє чотири категорії патології: гострий бактеріальний простатит (I), хронічний бактеріальний простатит (ХБП) (II), синдром

хронічного тазового болю (III) і безсимптомний запальний простатит (IV) [2, 3].

Вважається, що більшість пацієнтів із ГП можна лікувати амбулаторно за допомогою пероральних антибіотиків, але за наявності системних захворювань, утруднення вільного сечовипускання, непереносимості або високого ризику резистентності до антибіотиків хворого треба госпіталізувати та внутрішньовенно вводити антибіотики широкого спектра дії.

З метою зменшення ризику розвитку бактеріального простатиту при різних урологічних маніпуляціях на нижніх сечових шляхах зазвичай рекомендують фторхінолони (ципрофлораксацин), що є доцільним, наприклад, перед проведенням трансректальної біопсії простати [7]. Зростання потреб у урологічних маніпуляціях на кшталт останньої додало певний відсоток до загальної статистики ГП через ятрогенний генез його виникнення, на що вказують низка дослідницьких робіт [8-10].

Важливою умовою прийому антибіотиків є комплаєнтність, на що вказують різні наукові джерела [11-13]. Так, дослідження ефективності та безпеки прийому левофлораксацину 500 мг протягом 28 діб у пацієнтів із ХБП встановило показник клінічного успіху в 92%, 77,4%, 66,0% і 61,9% відповідно через 5-12 днів, 1, 3 та 6 місяців після лікування з вірогідним рівнем мікробіологічної ерадикації. Було встановлено добру переносимість терапії, лише чотири (3,4%) пацієнти припинили її через побічні ефекти [14].

У більшості випадків ГП виникає на фоні вже наявного хронічного запального процесу в тканині ПЗ, тому може розцінюватися як феномен активації запального процесу зі зривом захисних механізмів вогнищевої локалізації. У свою чергу, ХБП (категорія II за класифікацією NIH/NIDDK, 1999) є інфекційним станом, який важко піддається пероральній антибіотикотерапії через зниження інтрапростатичного проникнення антибактеріальних препаратів, що зазвичай потребує призначення останніх у парентеральній формі [15-17]. У таких випадках

фторхінолони визнаються за класичні антибіотики першого вибору [18].

Проблемою широкого використання фторхінолонів у випадку ХП є їхня недостатня клінічна та мікробіологічна ефективність. За даними деяких дослідників, вона становить лише 60% через 6 місяців після терапії, тоді як частота рецидивів протягом одного року спостереження коливається від 25 до 50%, що зумовлено збільшенням поширеності мультирезистентних штамів, їхньою β-лактамазою активністю, утворенням біоплівків тощо [19].

Випадки ГП у цьому контексті можуть значно вирізнитися щодо парентерального використання фторхінолонів через певну недооцінку етіологічного впливу сучасного мікробного пейзажу середовищ простатоуретрального тракту та нижніх сечових шляхів у чоловіків [18, 20].

Рациональна та адекватна антибіотикотерапія ГП має бути спрямована на мінімізацію процесів хронізації запального процесу та його ускладнень. За даними італійських науковців, поряд зі зростанням загальної поширеності запальних станів ПЗ (в Італії у 13,3% хворих простатит ускладнюється ознаками калькульозного процесу) визначається високий ризик адгезивних процесів з активним формуванням мікробних біоплівків. Встановлено, що більшість штамів кишкової палички, грамнегативних бактерій, стафіло- та ентерококів були сильними або середніми продуцентами біоплівків (63-30%, 75-15%, 46-36% і 58-14% відповідно) і несли високий ризик утворення кальцинатів у паренхімі ПЗ [21].

Наукові джерела традиційно надають інформацію, що найчастішими ізолюваними мікроорганізмами при ХП виступають штами *Enterococcus faecalis* (46,90%), *Staphylococcus spp.* (22,30%), кишкової палички (15,09%) та атипичних бактерій (6,04%), що може змінювати парадигму лікування, оскільки грампозитивні та атипичні бактерії є основними збудниками, які зумовлюють етіологію цього захворювання [22].

За припущенням останніх десятиліть, колишня провідна роль родини *Enterobacteriaceae* у розвитку ХБП втрачає свої позиції, поступаючись як аеробам, так й анаеробам у мікробіомі сечостатевих шляхів (сеча після масажу ПЗ та її секрет) здорових чоловіків [23].

Важливою реалією сучасності є і те, що вищевказані представники родини *Enterobacteriaceae* поступаються інфекціям, що передаються статевим шляхом (ІПСШ — *Chlamydia trachomatis*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Mycoplasma genitalium*, *Trichomonas vaginalis*), а останні, у свою чергу, створюють міксти з корінебактеріями, сапрофітним стафілококом, грибами роду *Candida* та призводять до рецидивів запалення у простатовезикулярному комплексі [24, 25].

Ятрогенний аспект ураження тканин ПЗ, як уже було зазначено, можна вважати вагомим етіологічним фактором. Це наочно демонструє експериментальне дослідження відтворення ГП на тваринній моделі за допомогою трансуретральної інюкації *Staphylococcus haemolyticus* та анаеробного *Peptococcus niger*, які розглядаються як дискусійні патогени ХБП [26].

Згідно із сучасними поглядами, слід враховувати той факт, що до чинників реалізації бактеріального простатиту належать не тільки таксони *Enterobacteriaceae* і *Enterococcus*, а й вираженість мікробного навантаження, яке у титрі 10^3 КУО/мл здатне викликати такий же запальний процес, як і за наявності титрів 10^5 – 10^7 КУО/мл [19, 27]. Це є дискусійним питанням, оскільки інші дослідники вважають, що мікробне навантаження не має прямого зв'язку з вираженістю запалення ПЗ [28].

Таким чином, виникнення гострих форм запального процесу в ПЗ не є розповсюдженим процесом, але через зростання випадків малоінвазивної біопсії з метою верифікації РПЗ може виникнути гостра потреба у стаціонарному лікуванні таких пацієнтів. Парентеральна антибіотикотерапія хворих на ГП є поширеною тактикою лікування даного захворювання, і фторхінолони у таких випадках посідають провідне місце.

Матеріали та методи

Мета дослідження — оцінити ефективність і безпечність оригінального левофлоксацину (Левасепт®, Індія, реєстраційне посвідчення № UA/13203/01/01) у лікуванні гострого серозного простатиту у чоловіків. Порівняти ефективність лікування в динаміці гострого серозного простатиту на фоні стандартної антибактеріальної терапії (цефуроксим).

Завдання дослідження передбачало вивчення:

- динаміки відновлення клінічного стану хворого на фоні лікування;
- динаміки нормалізації лабораторних показників (аналіз крові клінічний, аналіз сечі загальний за Meares — Stamey та бактеріологічний, аналіз секрету передміхурової залози [СПЗ]);
- впливу лікувальної тактики на клінічний стан хворого за даними анкетування щодо інтенсивності болю за допомогою візуально-аналогової шкали (ВАШ), Міжнародної шкали оцінки простатичних симптомів (IPSS), Індексу якості життя (QoL);
- безпечності застосування левофлоксацину в пацієнтів із ГП у контексті переносимості та виникнення небажаних ефектів під час лікування;
- комплаєнтності лікування левофлоксацином.

Тип дослідження: обмежене відкрите контрольоване. Проведене відповідно

до вимог Державного фармакологічного центру МОЗ України щодо регламенту обмежених клінічних досліджень.

Дизайн дослідження

У дослідження було включено 48 чоловіків, хворих на гострий серозний простатит, у віковому діапазоні 24–47 років (середній вік — 35,5 року).

На початку лікування досліджувані поділялися рандомно на дві групи, а також були зіставлені за віком, подібністю до вираженості клінічної симптоматики та лабораторних показників.

I група (основна): 30 пацієнтів, яким вводили левофлоксацин внутрішньовенно 500 мг/добу протягом 7 днів із подальшим переходом на таблетовану форму левофлоксацину в аналогічній дозі курсом до 20 діб, разом із неспецифічним протизапальним препаратом (диклофенак 100 мг/добу протягом 7–10 днів);

II група (контрольна): 18 пацієнтів, які отримували інший антибактеріальний препарат (цефуроксим 0,75 г двічі на добу внутрішньовенно протягом 7 діб із подальшим переходом на таблетовану форму цефуроксиму в дозі 250 мг двічі на добу з інтервалом 12 днів протягом 2 тижнів) разом із неспецифічним протизапальним препаратом (диклофенак 100 мг/добу до 7–10 діб).

До основних лікувальних заходів також долучалися загальнодовідані рекомендації з модифікації способу життя, питного режиму, дієтарних умов тощо.

Перший контроль проводили через 7 діб із метою визначення безпосередніх результатів лікування та через 14 і 30 діб від початку лікування з метою визначення його ефективності та порівняння результатів. Метод оцінки стану хворих в контексті зменшення симптомів ГП (зниження температури тіла, купірування дизуричних проявів та больових симптомів за результатами анкет ВАШ, IPSS, QoL) мав на меті визначення динаміки їхнього стану. Загальний аналіз сечі та клінічний аналіз крові виконували тричі — до початку лікування у стаціонарі, через 14 діб та через місяць від початку лікування амбулаторно. Бактеріологічний аналіз сечі проводили двічі: до початку лікування у стаціонарі та через місяць від початку лікування амбулаторно. До початку лікування у всіх пацієнтів було обов'язково виключено наявність ІПСШ некультуральним методом (метод полімеразної ланцюгової реакції).

Ефективність лікування визначалася за кінцевими результатами після проведення основного курсу терапії. Також до критеріїв ефективного лікування залучили дані щодо виникнення рецидиву вказаного захворювання протягом 3 місяців.

Критерії включення:

- чоловіки віком від 20 до 49 років;
- наявність СНСШ, асоційованих саме із гострим запальним процесом у ПЗ;
- поєднання СНСШ із картиною гострого запалення — субфебрильна температура тіла, синдром тазового болю, зниження еректильної функції та лібідо вкупі з типовими лабораторними змінами у формулі крові та аналізі сечі, а також вираженим запальним компонентом у СПЗ;
- наявність бактеріурії у титрі $>10^4$ – 10^5 КУО;
- інформована згода пацієнта;
- здатність пацієнта до адекватної співпраці під час дослідження;
- відсутність участі пацієнта в інших дослідженнях.

Критерії виключення:

- попереднє оперативне лікування з приводу будь-якого захворювання ПЗ або сечового міхура;
- супутні захворювання, такі як ДГПЗ або РПЗ, нейрогенні розлади незапального генезу (діабетичного, вертеброгенного тощо);
- індивідуальна гіперчутливість до препарату;
- наявність будь-яких клінічно значущих відхилень лабораторно-функціональних показників, що потребують додаткового обстеження;
- необхідність призначення методів лікування, не зазначених в офіційних протоколах МОЗ України;
- захворювання або стани, які, на думку дослідників, можуть підвищувати ризик для пацієнта або впливати на завдання дослідження (ДГПЗ, РПЗ, хронічні інфекції сечовивідних шляхів, пієлонефрит, нефропатії, сечокам'яна хвороба, аномалії розвитку внутрішніх органів, цукровий діабет або різкі порушення вуглеводного обміну, ниркова/печінкова недостатність, доброякісні та злоякісні новоутворення будь-якої локалізації, запальні захворювання інших органів малого таза, серцево-легенева недостатність);
- відмова пацієнта від участі у дослідженні;
- виникнення тяжких побічних явищ, що вимагають відміни препарату;
- недотримання режиму прийому препарату.

Автори дослідження застосовували створені критерії вибування, за які вважали: індивідуальну непереносимість левофлоксацину; появу в пацієнтів у ході дослідження серйозних і/або несподіваних побічних явищ; різке погіршення загального стану в період дослідження, що вимагало оперативного лікування; недотримання режиму призначення препарату; відмова пацієнта від подальшої участі в дослідженні.

План обстеження в дослідженні складався з методів, регламентованих протоколами МОЗ України, що адаптовані до гайдлайнів Європейської асоціації урологів (EAU): загальний огляд; ультрасонографія сечовивідних шляхів, малого таза, ПЗ з визначенням залишкової сечі; аналіз сечі за Meares — Stamey, загальний аналіз крові, бактеріологічне дослідження сечі (СПЗ) із визначенням антибіотикочутливості; оцінка симптомів за опитувальниками ВАШ, IPSS, QoL.

Найбільш часто використовуваним інструментом для вивчення симптомів у пацієнтів чоловічої статі є IPSS, яка оцінює сім СНСШ: неповне спорожнення сечового міхура, підвищена частота сечовипускання, переривчастість, імперативні позиви, слабкий струмінь, напруження та ніктурія. Аналіз анкети у балах: від 0 до 7 — порушення сечовипускання є мінімальними, від 8 до 19 — порушення є помірними, від 20 до 35 — тяжкі розлади сечовипускання. Анкета також містила запитання, як би почувалися пацієнти, проживши з наявними СНСШ до кінця свого життя (від 0 — «у захваті» до 6 балів — «жахливо»).

Оцінка інтенсивності болю за ВАШ визначалася за кількістю балів: від 0 до 1 — вкрай слабкий; від 2 до 4 — слабкий; від 4 до 6 — помірний; від 6 до 8 — дуже сильний; від 8 до 10 — нестерпний (рисунок).

Метою проведеного лікування було повне усунення клінічних ознак хвороби. Критеріями оцінки ефективності лікування у хворих на ГП були:

- покращення стану до задовільного або звичного для здорової людини;
- купірування запалення за результатами аналізів крові та сечі, відсутність або зменшення запального компонента в СПЗ;
- ерадикація мікробних збудників на 14-й та 30-й день від початку терапії (стерильна сеча або СПЗ);
- позитивна динаміка за даними опитувальників ВАШ, IPSS і QoL.

Статистична обробка даних дослідження здійснювалася на персональному комп'ютері ASUS X51L series з пакетом QPRO, статистичним пакетом Stargraf, визначенням коефіцієнта вірогідності (p) із використанням загальноприйнятих статистичних методів.

Результати

Ініціальне обстеження

Після підписання інформованої згоди та відбору пацієнтів за критеріями включення/виключення в когорті із 48 осіб було встановлено наступне:

А) *Оцінка клінічного статусу.* Порушення загального стану, зумовлене погіршенням урологічного статусу, включало:

- скарги на слабкість, порушення апетиту та підвищення температури тіла $>37,2$ – $37,3$ °C — 100% в обох групах;
- тазовий біль, локалізований у промежині, над лоном, із дискомфортом у ячках та низу живота — 100% в обох групах;
- СНСШ (дизуричні розлади) — 100% в усіх досліджуваних пацієнтів.

Структура СНСШ не мала принципових відмінностей між групами.

Б) *Оцінка лабораторних даних:*

- наявність лейкоцитозу в плазмі крові у I групі 24 (80%), у II групі — 15 (83,3%);
- зсув лейкоцитарної формули вліво у I групі — 21 (70%), у II групі — 13 (72,2%);
- підвищення швидкості осідання еритроцитів (ШОЕ) — у I групі 29 (96,6%), у II групі — 18 (100%);

Продовження на стор. 10.



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

Антибактеріальна терапія левофлораксацином у хворих на гострий серозний простатит

Продовження. Початок на стор. 9.

— наявність лейкоцитурії за Meares — Stamey у I групі — 22 (73,3%), у II групі — 14 (77,7%) та бактеріурії у I групі — 30 (100%), у II групі — 17 (94,4%).

Біохімічні показники плазми крові (білірубін, аланінамінотрансфераза, аспартатамінотрансфераза, креатинін, сечовина, глюкоза) не мали відхилень від норми або мали несуттєві транзиторні зміни у всіх досліджуваних. Бактеріологічне дослідження сечі встановило наявність інфекції у 21 (70%) пацієнтів I групи та 12 (66,7%) хворих II групи, що в середньому склало $68,3 \pm 0,7\%$. Структура мікробного пейзажу в досліджуваних 48 осіб (таблиця) вказувала на значний рівень інфікування нижніх сечових шляхів та характеризувалася високим відсотком асоціацій патогенів (мікст-інфекції) із переважно представниками ІПСШ — 38,1% у I групі та 33,3% у II групі, що вказує на актуальність своєчасного обстеження та лікування хворих на ГП.

В) *Об'єктивізована оцінка стану хворого* згідно з аналізом даних анкетування:

— середня оцінка за ВАШ до початку лікування: I група — $7,1 \pm 0,5$ бала, II група — $7,3 \pm 0,6$ бала, тобто оцінки були порівнянними і відповідали больовому синдрому середньо-тяжкого ступеня;

— середня оцінка за IPSS: I група — $20,5 \pm 1,9$ бала, II група — $21,7 \pm 2,3$ бала (зіставна тяжкість СНСШ в обох групах);

— показник QoL в аспекті СНСШ: I і II групи — $3,8 \pm 0,4$ та $3,9 \pm 0,4$ бала відповідно.

Таким чином, за сукупністю отриманих даних, порушення сечовипускання у хворих на ГП до лікування відповідало СНСШ середнього ступеня вираженості. Стан досліджуваних хворих на ГП визначався як типовий, із больовими та дизуричними розладами, що негативно відбиваються на загальному стані та мають небажаний вплив на якість життя.

Результати на 7-му добу від початку лікування (перше контрольне обстеження)

А) *Оцінка клінічного статусу*. При обстеженні визначено відсутність порушення загального стану в усіх досліджуваних, скарг на слабкість та порушення апетиту не встановлено; підвищення температури тіла до $37,2-37,5^\circ\text{C}$ мало місце лише в I хворого I групи (3,3%); тазовий біль, локалізований у промежині, над лоном, із дискомфортом у яєчках та внизу живота залишався у 7 (23,3%) пацієнтів I групи та у 4 (22,2%) пацієнтів II групи.

Б) *Оцінка лабораторних даних*. Відзначалося зменшення порушень лейкоцитарної формули крові в усіх групах: встановлено зменшення лейкоцитозу із 24 (80%) до 11 (36,7%) осіб у I групі та з 18 (83,3%) до 8 (44,4%) осіб у II групі від початку лікування. Аналогічна тенденція зафіксована у змінах лейкоцитарної формули: остання нормалізувалася у 24 (80%) осіб I групи та 15 (83,3) пацієнтів II групи, а показник ШОЕ визначався як патологічний у 26 (86,6%) пацієнтів I групи та 16 (88,8%) II групи. Таким чином, у вказаному терміні показник ШОЕ відновлювався гірше за всі параметри плазми крові.

Позитивну тенденцію демонстрували й результати аналізу сечі за Meares — Stamey: лейкоцитурія зменшилася в I групі з 22 (73,3%) до 7 (23,3%) осіб, у II групі — з 14 (77,7%) до 5 (27,8%) осіб. Бактеріурія на 7-му добу в досліджуваних не визначалася. Біохімічні показники плазми крові (білірубін, аланінамінотрансфераза, аспартатамінотрансфераза, креатинін, сечовина, глюкоза) не мали відхилень від норми або відображали несуттєві транзиторні зміни у всіх пацієнтів.

У всіх хворих на 7-му добу проводили цитологічний аналіз СПЗ за стандартом. У I групі його було отримано в 19 (63,3%), а в II групі — у 13 (72,2%) осіб, й усі зразки мали типову картину гострого запалення (лейкоцити густо вкривають поле зору, лецитинові зерна наявні в незначній кількості, кокова та коково-бацилярна флора — у значній кількості, відсутність

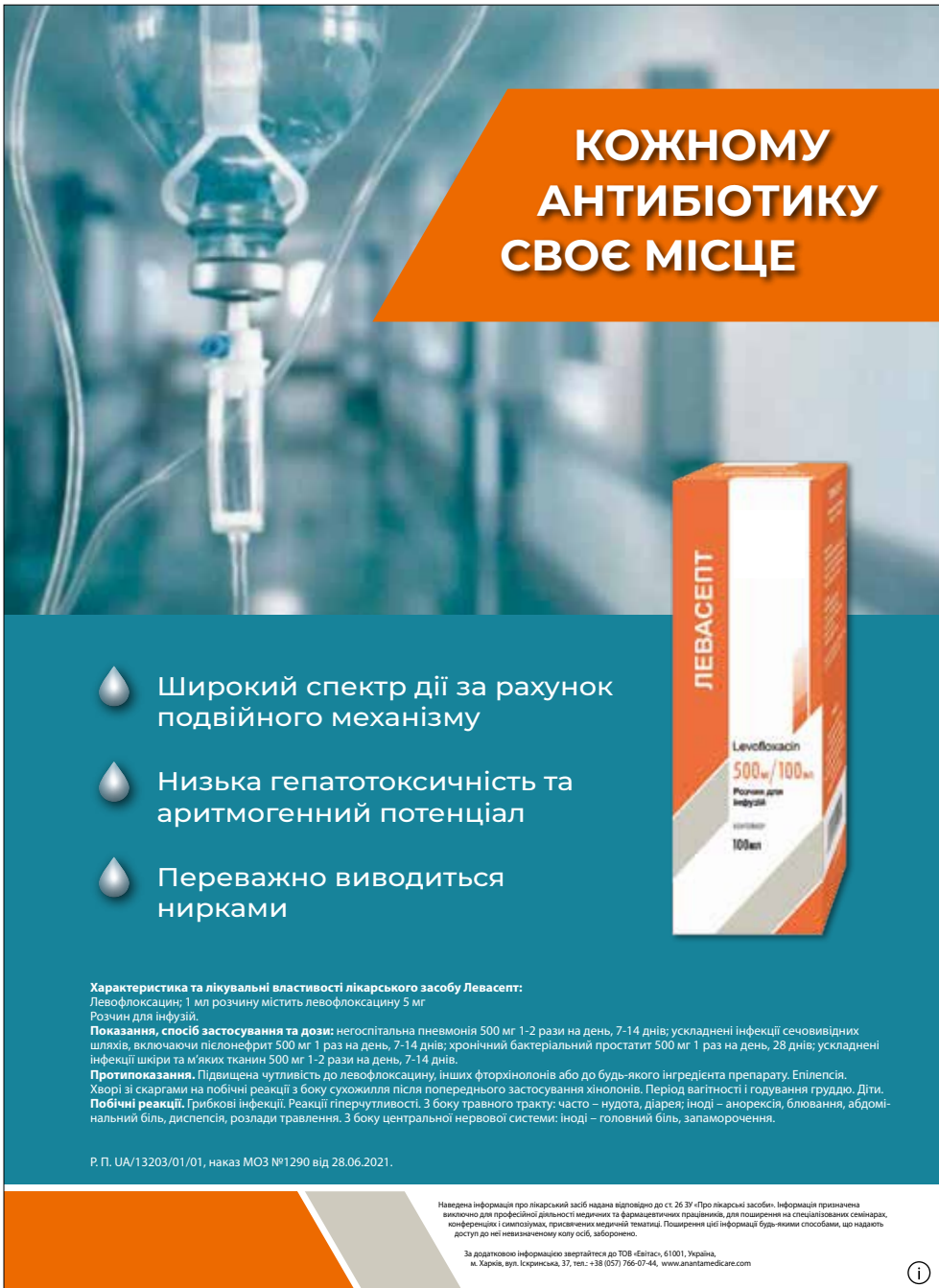
«феномену папороті» у тесті кристалізації на склі). Вказаний феномен був розцінений як дренаж запального вмісту з протокових ацинарних структур, що є типовим для гострого бактеріального процесу в ПЗ.

Таким чином, визначені на 7-му добу показники в обох групах різнилися мало, і лише проба сечі за Meares — Stamey вказувала на незначні переваги терапії у хворих I групи.

В) *Об'єктивізована оцінка стану хворого* згідно з аналізом даних анкетування на 7-му добу лікування встановила покращення симптоматики за ВАШ в осіб I групи з $7,1 \pm 0,5$ до $3,4 \pm 0,5$ бала, а в II групі — з $7,3 \pm 0,6$ до $3,7 \pm 0,5$ бала з аналогічною задовільною (легкі прояви) тенденцією до редукції болю, тобто практично вдвічі. Менш спроможним до зниження на 7-му добу виявився показник IPSS, який в осіб I групи зменшився з $20,5 \pm 1,9$ до $17,4 \pm 1,0$ бала, а II групи — відповідно з $21,7 \pm 2,3$ до $17,8 \pm 0,5$ бала, характеризуючи вираженість перебігу гострого запалення, що проявлялося у вигляді СНСШ. Останні позначалися на рівні якості життя: QoL у пацієнтів I групи зменшився з початкового $3,8 \pm 0,4$ до $3,1 \pm 0,3$ бала та у досліджуваних II групи — із $3,9 \pm 0,4$ до $3,2 \pm 0,3$ бала ($p < 0,01$). Тобто порушення сечовипускання були найбільш вагомими проявами, що негативно впливали на якість життя, а також мали позитивну кореляцію з показником лейкоцитурії. Такий перебіг захворювання у вказані терміни є типовим для пацієнтів із ГП, тому його прояви характеризуються негативною оцінкою якості життя за даними анкетування.

Результати на 14-ту добу від початку лікування (друге контрольне обстеження)

А) *Оцінка клінічного статусу*. При обстеженні повної когорті ($n=48$) в амбулаторних умовах було встановлено відсутність порушення загального стану та нормальну температуру тіла в усіх



КОЖНОМУ АНТИБІОТИКУ СВОЄ МІСЦЕ

- Широкий спектр дії за рахунок подвійного механізму
- Низька гепатотоксичність та аритмогенний потенціал
- Переважно виводиться нирками

Характеристика та лікувальні властивості лікарського засобу Левасепт:
Левефлоксацин: 1 мл розчину містить левофлоксацину 5 мг.
Розчин для інфузій.
Показання, спосіб застосування та дози: негоспітальна пневмонія 500 мг 1-2 рази на день, 7-14 днів; ускладнені інфекції сечовивідних шляхів, включаючи пієлонефрит 500 мг 1 раз на день, 7-14 днів; хронічний бактеріальний простатит 500 мг 1 раз на день, 28 днів; ускладнені інфекції шкіри та м'яких тканин 500 мг 1-2 рази на день, 7-14 днів.
Протипоказання. Підвищена чутливість до левофлоксацину, інших фторхінолонів або до будь-якого інгредієнта препарату. Епілепсія. Хворі зі скаргами на побічні реакції з боку сухожилля після попереднього застосування хінолонів. Період вагітності і годування груддю. Діти.
Побічні реакції. Трибкові інфекції. Реакції гіперчутливості. З боку травного тракту: часті — нудота, діарея; іноді — анорексія, блювання, абдомінальний біль, диспепсія, розлади травлення. З боку центральної нервової системи: іноді — головний біль, запаморочення.

Р. П. UA/13203/01/01, наказ МОЗ №1290 від 28.06.2021.

Наведена інформація про лікарський засіб надана відповідно до ст. 26 ЗУ «Про лікарські засоби». Інформація призначена виключно для професійної діяльності медичних та фармацевтичних працівників, для поширення на спеціалізованих семінарах, конференціях і симпозіумах, присвячених медичній тематіці. Поширення цієї інформації будь-якими способами, що надають доступ до неї невиключеному колу осіб, заборонено.

За додатковою інформацією звертайтеся до ТОВ «Байтас», 61001, Україна, м. Київ, вул. Ільїнська, 37, тел.: +38 (057) 766-07-44, www.anantamedicare.com

Таблиця. Результати бактеріологічного дослідження сечі в динаміці				
Представник уринокультури, абс. % (середньостандартний титр 10^4-10^6 КУО/мл)	I група		II група	
	До терапії (n=30)	30-та доба (n=24)	До терапії (n=30)	30-та доба (n=15)
Загальний відсоток інфікування	21 (70)	2 (8,3)	12 (66,7)	2 (13,3%)
Стерильна сеча	9 (30)	—	6 (33,4)	—
<i>Staphylococcus saprophyticus</i>	2 (9,5)	—	1 (8,3)	—
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	1 (4,8)	1 (4,1)	1 (8,3)	—
<i>Enterococcus faecalis</i>	3 (14,3)	—	1 (8,3)	—
<i>Streptococcus haemolyticus</i>	1 (4,8)	—	1 (8,3)	—
<i>Proteus spp.</i>	—	—	1 (8,3)	1 (6,6)
<i>Klebsiella spp.</i>	1 (4,8)	1 (4,1)	—	1 (6,6)
<i>Escherichia coli</i>	5 (23,8)	—	3 (25)	—
У тому числі:				
Асоціація бактерій родини <i>Enterobacteriaceae</i>	3 (14,3)		1 (8,3)	—
Асоціація непатогенних грамнегативних бактерій із класом <i>Mollicutes</i>	3 (14,3)	1 (4,1)	2 (16,6)	2 (13,3)
Асоціація непатогенних грампозитивних бактерій із класом <i>Mollicutes</i>	2 (9,5)	1 (4,1)	1 (8,3)	—
Загальний показник мікст-інфекцій в уринокультурі	8 (38,1)	2 (8,3)	4 (33,3)	2 (13,3)

хворих; ознаки невираженого тазового болю, локалізованого у промежині, над лоном, із періодичним дискомфортом у яєчках та внизу живота були наявні лише в 1 (3,3%) пацієнта I групи та в 1 (5,5%) II групи.

Б) *Оцінка лабораторних даних.* Встановлено відсутність патологічних змін у лейкоцитарній формулі крові, в обох групах вони прийшли до норми, що також було характерним і для кількості лейкоцитів, яка в усіх випадках також нормалізувалася. Показник ШОЕ вирізнявся значним позитивним прогресом, залишаючись зміненим лише у 2 (6,7%) хворих у I групі та в 1 (5,5%) — у II групі, що визначало інволюцію ГП під впливом лікування. Біохімічні показники плазми крові не мали відхилень від норми. Позитивні зміни за даними аналізу сечі за Meares — Stamey в I групі вказували на зменшення відсотка хворих зі стійкою лейкоцитурією від 22 (73,3%) до 1 (3,3%) випадків, а в II групі — від 14 (77,7%) до 5 (5,5%).

Традиційно у всіх хворих на 14-ту добу проводили цитологічний аналіз СПЗ за стандартом. Було отримано дані щодо зменшення цитологічних рівнів вираженості запалення: у I групі наявність ознак гострого запалення зменшилася від 19 (63,3%) до 8 (26,6%) випадків, а в II групі — від 13 (72,2%) до 6 (33,3%) випадків. Різниця в даних між групами була вірогідною ($p < 0,01$), вказуючи на більш позитивну динаміку відновлення у хворих I групи, які отримували левофлоксацин. Антибактеріальна терапія у чоловіків обох груп тривала, тому на 14-ту добу мікробіологічне дослідження середовищ із нижніх сечовивідних шляхів не визначалося.

В) *Об'єктивізована оцінка стану хворого.* Аналіз даних анкетування на 14-ту добу лікування встановив покращення стану за ВАШ в осіб I та II груп (з $7,1 \pm 0,5$ до $1,2 \pm 0,2$ бала та з $7,3 \pm 0,6$ до $1,5 \pm 0,2$ бала відповідно), тобто практично відновився до норми. Показник за IPSS у цьому терміні показово зменшився — з $20,5 \pm 1,9$ до $6,2 \pm 0,5$ бала та з $21,7 \pm 2,3$ до $7,8 \pm 0,5$ бала відповідно в I та II групах. Аналогічній тенденції відповідали й показники анкети QoL, зменшившись у I групі з початкових $3,8 \pm 0,4$ до $1,1 \pm 0,1$ бала, а в II групі — з $3,9 \pm 0,4$ до $1,2 \pm 0,1$ бала, що корелювало з вираженістю запалення в дослідженнях сечі та СПЗ ($p < 0,01$). Незначна різниця між показниками у групах не мала вірогідних тенденцій.

Результати на 30-ту добу від початку лікування (третє контрольне обстеження)

Контроль проводився щодо 24 та 15 хворих I та II групи відповідно. Вибуття з дослідження мало природні причини: соціальний фактор — переміщення, неможливість прийому в медичній установі через вибуття з міста, відсутність зв'язку з пацієнтом.

А) *Оцінка клінічного статусу.* При обстеженні неповної когорти хворих ($n = 39$; 81,2% початкової кількості досліджуваних) в амбулаторних умовах було встановлено відсутність порушення загального стану, нормальну температуру тіла в усіх чоловіків; ознаки невираженого тазового болю, локалізованого у промежині, над лоном, із періодичним дискомфортом у яєчках та внизу живота були наявні лише в 1 пацієнта I групи та 1 пацієнта II групи.

Б) *Оцінка лабораторних даних.* Встановлено нормальні показники лейкоцитарної формули крові та ШОЕ в усіх пацієнтів на фоні лікування. Біохімічні показники плазми крові не мали відхилень від норми. За даними сечового тесту Meares — Stamey серед хворих

лейкоцитурію було встановлено в 1 (4,2%) особи I групи та в 1 (6,6%) II групи.

Цитологічний аналіз СПЗ, проведений за стандартом, у пацієнтів I ($n = 24$) та II ($n = 15$) груп встановив наявність клінічно значущих запальних ознак відповідно у 2 (8,3%) та 3 (20%) осіб. Таким чином, чоловіки з I групи, які отримували монотерапію левофлоксацином послідовно протягом 20 діб, мали вірогідно кращі результати цитологічного дослідження СПЗ на відміну від осіб II групи, що на початку лікування отримували цефуроксим $0,75$ г двічі на добу внутрішньовенно протягом 7 діб із подальшим переходом на таблетовану форму цефуроксиму в дозі 250 мг двічі на добу з інтервалом 12 днів курсом до 2 тижнів.

Наприкінці останнього терміну лікар індивідуально вирішував необхідність подальшого використання антибактеріального препарату (його вид, тривалість застосування, супутню медикаментозну терапію з метою уникнення можливих небажаних явищ).

Вказані дані мали вірогідний тісний зв'язок із результатами аналізу сечі та анкетування за шкалою IPSS-QoL, а саме: оцінка за IPSS у цьому терміні в пацієнтів I групи у середньому становила $3,0 \pm 0,3$ бала, II групи — $4,7 \pm 0,3$ бала; середній показник QoL: $1,1 \pm 0,1$ та $1,3 \pm 0,1$ бала у I та II групах відповідно ($p < 0,01$).

Показовими були результати визначення мікробного пейзажу сечі на 30-ту добу від початку лікування (таблиця). За даними бактеріологічного дослідження уринокультури видно, що у пацієнтів I групи загальний відсоток інфікування протягом періоду лікування знизився з 70 до $8,3\%$, а в пацієнтів II групи — з $66,7$ до $13,3\%$, що вказує на вірогідну різницю між групами. Примітним є спектр мікробного складу уринокультури, які в обох випадках представлені асоціаціями бактерій із молікутами, що в черговий раз підкреслює роль ІПСШ, особливо їх латентного перебігу, а також відсутність елімінаційного антибактеріального ефекту переважно в пацієнтів II групи (тобто необхідність подальшого лікування у разі комбінованого інфікування умовно-патогенними і патогенними штамми).

Таким чином, результати цитологічного, бактеріологічного та клініко-епідеміологічного (анкетування) досліджень дають змогу визначити більш показовий клінічний ефект парентеральної терапії левофлоксацином у стандартних дозах при лікуванні хворих на гострий серозний простатит.

Аналіз профілю безпеки антибактеріальної терапії в обох клінічних групах встановив невеликий ризик розвитку небажаних явищ (НЯ). Проведення алергічних проб на початку лікування відбувалося відповідно до загальноприйнятого протоколу, тому в усіх 48 хворих ризик розвитку гострої алергічної реакції на запропонований для лікування антибактеріальний препарат та диклофенак натрію був відсутній.

НЯ на фоні застосування антибактеріального препарату, які було зафіксовано під час лікування в осіб I групи, включали: нудоту — 2 (6,7%) особи, запаморочення — 1 (3,3%) особа. НЯ в досліджуваних II групи включали: гіпотонію — 1 (5,5%) особа, нудоту — 2 (11%) особи, розлад кишечника (діарея) — 2 (11%) особи. Сумарно в I групі частота НЯ склала 10% , а в II групі — $27,5\%$, але вираженість цих явищ в обох групах була незначною, мінливою і не потребувала відміни призначеного лікування. Переносимість пацієнтами вказаної терапії була доброю, розвиток НЯ

у жодному випадку не спричиняв її відміну у хворих I групи, на відміну від 1 особи у II групі.

Оцінка комплаєнтності терапії пацієнтами обох груп проводилася на 30-ту добу (третє контрольне обстеження) і складалася з умовного оцінювання за 5-бальною шкалою (0 — абсолютно комплаєнтне, 5 — надзвичайно незручне). Середній показник комплаєнтності лікування згідно з оцінкою пацієнтів I групи в цьому терміні ($n = 24$) становив $1,6 \pm 0,2$ бала; II групи ($n = 15$) — $2,8 \pm 0,2$ бала. Така різниця комплаєнтності лікування з вірогідно кращим показником в осіб I групи вказує на більшу прихильність пацієнтів до використання монодози антибіотика внутрішньовенно (левофлоксацин) на відміну від дворазових внутрішньом'язових ін'єкцій цефалоспоруину з необхідністю додаткового використання анестетика в якості розчинника, а також подальшого перорального прийому цефуроксиму двічі на добу.

Висновки

1. Згідно з даними дослідження, динаміка відновлення клінічного стану хворого на гострий серозний простатит у разі парентерального введення монодози левофлоксацину 500 мг/добу є такою, що відповідає очікуванню добрим клінічним результатам у терміні 7–10 діб.

2. Під час проведення дослідження встановлено швидку позитивну динаміку відновлення лабораторних показників (клінічний аналіз крові, загальний аналіз сечі за Meares — Stamey, бактеріологічний аналіз сечі, дослідження СПЗ), що найбільше відзначалося в осіб I групи, яким було застосовано левофлоксацин у монодозі 500 мг/добу.

3. Встановлене покращення клініко-лабораторних показників у хворих на гострий серозний простатит корелювало з результатами об'єктивної оцінки за ВАШ, IPSS та пов'язаного з ними показника QoL, вказуючи на більш оптимістичні результати лікування монодозою левофлоксацину 500 мг/добу з подальшим подовженням монотерапії його оральною формою.

4. Результати дослідження встановили безпечність застосування левофлоксацину в пацієнтів із ГП, що включає кращу переносимість та низький ризик НЯ під час лікування ($10,0\%$), на відміну від використання цефуроксиму ($27,5\%$).

5. Порівняння комплаєнтності двох методик лікування встановило вірогідну різницю між ними із кращим показником в пацієнтів I групи ($1,6 \pm 0,2$ бала проти $2,8 \pm 0,2$ бала у II групі), що вказує на більшу прихильність хворих до використання монодози антибіотика внутрішньовенно з подальшим одноразовим прийомом оральної форми препарату.

Література

- Krieger J.N., Riley D. E., Cheah P. Y., Liong M. L., Yuen K. H. Epidemiology of prostatitis: new evidence for a world-wide problem. World J Urol. 2003;21:70–74. doi: 10.1007/s00345-003-0329-0.
- Seop L.K., Choi J. D. Chronic Prostatitis: Approaches for Best Management. Korean J Urol. 2012 Feb 20;53(2):69–77. doi: 10.4111/kju.2012.53.2.69.
- Ku J.H., Kim S. W., Paick J. S. Epidemiologic risk factors for chronic prostatitis. Int J Androl. 2005 Dec;28(6):317–27. doi: 10.1111/j.1365-2605.2005.00560.x.
- Hung S.C., Lai S. W., Tsai P. Y., Chen P. C., Wu H. C., Lin W. H., Sung F. C. Synergistic interaction of benign prostatic hyperplasia and prostatitis on prostate cancer risk. Br J Cancer. 2013 May 14;108(9):1778–83. doi: 10.1038/bjc.2013.184.
- Xiong S., Liu X., Deng W., Zhou Z., Li Y. et al. Pharmacological Interventions for Bacterial Prostatitis Front Pharmacol. 2020 Apr 30;11:504. doi: 10.3389/fphar.2020.00504.
- Torkko K.C., Wilson R. S., Smith E. E. et al. Prostate Biopsy Markers of Inflammation are Associated

with Risk of Clinical Progression of Benign Prostatic Hyperplasia: Findings from the MTOPS Study J Urol. 2015 Aug;194(2):454–61. doi: 10.1016/j.juro.2015.03.103.

- Coker T.J., Dierfeldt D. M. Acute Bacterial Prostatitis: Diagnosis and Management Am Fam Physician. 2016 Jan 15;93(2):114–20. PMID: 26926407.
- Brede C.M., Shoskes D. A. The etiology and management of acute prostatitis Nat Rev Urol. 2011 Apr;8(4):207–12. doi: 10.1038/nrurol.2011.22.
- Campeggi A., Ouzaid I., Xylinas E. et al. Acute bacterial prostatitis after transrectal ultrasound-guided prostate biopsy: epidemiological, bacteria and treatment patterns from a 4-year prospective study Int J Urol. 2014 Feb;21(2):152–5. doi: 10.1111/iju.12207.
- Shigehara K., Miyagi T., Nakashima T., Shimamura M. Acute bacterial prostatitis after transrectal prostate needle biopsy: clinical analysis J Infect Chemother. 2008 Feb;14(1):40–3. doi: 10.1007/s10156-007-0570-3.
- Schaeffer A.J., Wu S. C., Tennenberg A. M., Kahn J. B. Treatment of chronic bacterial prostatitis with levofloxacin and ciprofloxacin lowers serum prostate specific antigen J Uro. 2005 Jul;174(1):161–4. doi: 10.1097/01.ju.0000162017.24965.2b.
- Nickel J.C., Downey J., Clark J. et al. Levofloxacin for chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome in men: a randomized placebo-controlled multicenter trial. Urology. 2003 Oct;62(4):614–7. doi: 10.1016/s0090-4295(03)00583-1.
- Bundrick W., Heron S. P., Ray P. et al. Levofloxacin versus ciprofloxacin in the treatment of chronic bacterial prostatitis: a randomized double-blind multicenter study Urology V.62, I. 3.2003, P. 537–541. https://doi.org/10.1016/S0090-4295(03)00565-X.
- Naber K.G., Roscher K., Botto H., Schaefer V. Oral levofloxacin 500 mg once daily in the treatment of chronic bacterial prostatitis. Int. J. of Antimicrobial Agents. V.32, I.2,2008, P. 145–153/ https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2008.03.014.
- Karaiskos I., Galani L., Sakka V., Gkoufa A., Sopilidis O., Chalikopoulos D. et al. Oral fosfomycin for the treatment of chronic bacterial prostatitis. J Antimicrob Chemother 2019;74:1430–1437. doi: 10.1093/jac/dkz015.
- Los-Arcos I., Pigrau C., Rodríguez-Pardo D., Fernández-Hidalgo N., Andreu A., Larrosa N. et al. Long-term fosfomycin-tromethamine oral therapy for difficult-to-treat chronic bacterial prostatitis. Antimicrob Agents Chemother 2015;60:1854–1858. doi: 10.1093/jac/dkz015.
- Xiong S., Liu X., Deng W., Zhou Z., Li Y., Tu Y. et al. Pharmacological interventions for bacterial prostatitis. Front Pharmacol 2020;11:504 doi: 10.1128/AAC.02611-15.
- Bonkat G., Bartoletti R., Bruyere F., Cai T., Geerlings S. E., Köves B. et al. In: EAU guidelines on urological infections. Arnheim: EAU Guidelines Office; 2021.
- Khan F.U., Ihsan A. U., Khan H. U., Jana R., Wazir J., Khongorzul P. et al. Comprehensive overview of prostatitis. Biomed Pharmacother 2017;94:1064–1076. doi: 10.1016/j.biopha.2017.08.016.
- Magri V., Boltri M., Cai T., Colombo R., Cuzzocrea S., De Visschere P. et al. Multidisciplinary approach to prostatitis. Arch Ital Urol Androl 2019;90:227–248. doi: 10.4081/aiua.2018.4.227.
- Mazzoli S. Biofilms in chronic bacterial prostatitis (NIH-II) and in prostatic calcifications FEMS Immunol Med Microbiol. 2010 Aug;59(3):337–44. doi: 10.1111/j.1574-695X.2010.00659.x.
- Mendoza-Rodríguez R., Hernández-Chico I., Gutiérrez-Soto B., Navarro-Mari J.M., Gutiérrez-Fernández J. Microbial etiology of bacterial chronic prostatitis: systematic review Rev Esp Quimioter. 2023 Apr;36(2):144–151. doi: 10.37201/req/099.2022.
- Stamatiou K., Magri V., Perletti G., Papadoulis V., Recleiti N., Mamali V. et al. Chronic prostatic infection: microbiological findings in two Mediterranean populations. Arch Ital Urol Androl 2019;91:177–181. doi: 10.4081/aiua.2019.3.177.
- Wu Y., Jiang H., Tan M., Lu X. Screening for chronic prostatitis pathogens using high-throughput next-generation sequencing. Prostate 2020;80:577–587. doi: 10.1002/pros.23971.
- Pape D., Pasini M., Jeron ić A., Vargović M., Kotarski V., Markotić A. et al. Detection of sexually transmitted pathogens in patients with chronic prostatitis/chronic pelvic pain: a prospective clinical study. Int J STD AIDS 2017;28:613–615. https://doi.org/10.1177/0956462417691440.
- Magri V., Perletti G., Cai T., Stamatiou K., Trinchieri A., Montanari E. Levofloxacin for NIH category II chronic bacterial prostatitis: a real-life study. Chemotherapy 2019;64:8–16. doi: 10.1159/000499034.
- Xiao J., Ren L., Lv H., Ding Q., Lou S., Zhang W. et al. Atypical microorganisms in expressed prostatic secretion from patients with chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome: microbiological results from a case-control study. Urol Int 2013;91:410–416. doi: 10.1159/000350934.
- Ismailov R.S., Naboka Y. L., Todorov S. S., Kogan M. I. Are bacteriological and pathomorphological signs of bacterial prostatitis related? (An experimental study). Urologia 2020;(6):44–51. PMID: 33377678.

Ю. Ксю¹, П. Ху², В. Чень¹ та співавт.¹ Інститут репродуктивного здоров'я, Медичний коледж Тунцзі, Університет науки та технологій Хуачжун, м. Ухань, КНР² Відділення серцево-судинної хірургії, лікарня Union Hospital, Медичний коледж Тунцзі, Університет науки та технологій Хуачжун, м. Ухань, КНР

Фіброз яєчок: патогенез, діагностика та лікування. Погляд на асоційовані захворювання

Фіброз яєчок (ФЯ) — це хронічний прогресуючий стан, що характеризується надмірним відкладенням позаклітинних матричних білків. Цей процес призводить до фіброзного ремоделювання, ушкодження тестикулярної тканини і незворотної втрати чоловічої репродуктивної функції. Однак наразі бракує комплексних оглядів, які б систематично висвітлювали патогенез, діагностику та лікування ФЯ з точки зору асоційованих із ним захворювань. У цій статті розглянуто зазначені аспекти ФЯ, з особливим наголосом на ролі клітин яєчка у фіброзному процесі. Представлено інформацію, яка може бути актуальною для майбутніх досліджень і клінічних втручань.

Ключові слова: фіброз яєчка, хронічне запалення, імунні клітини, екстрацелюлярний матрикс, чоловіче безпліддя, крипторхізм, синдром Клайнфельтера, хронічний орхіт, перитубулярний фіброз, інтерстиціальний фіброз.

За оцінками, безпліддя вражає 8-12% пар у світовій популяції, при цьому на чоловічий фактор припадає приблизно 50% випадків [1]. У яєчках чоловіка з порушеним сперматогенезом часто ідентифікуються потовщені волокна стінок проток, зменшені діаметр сперматогенних каналців і кількість зародкових клітин. Ці зміни суттєво корелюють із посиленням фіброгенезу органа, що вказує на тісний зв'язок між ФЯ і чоловічим безпліддям [2, 3]. Одним із найактуальніших питань сучасної медицини є розуміння механізмів, що лежать в основі ФЯ. Утім дослідження у цій галузі ускладнені обмеженою доступністю зразків тканин [4].

Яєчко вважається імунопривілейованим органом, де імунні клітини є життєво важливим і невід'ємним компонентом його фізіологічного середовища [5]. З іншого боку, після повторного аналізу зразків тестикулярної тканини від майже 30% безсимптомних чоловіків із порушенням фертильності дослідники виявили інфільтрацію імунних клітин в інтерстиції [6]. Крім того, існують повідомлення, що інші типи клітин також задіяні в розвитку ФЯ.

Оскільки дослідження ФЯ у людини є обмеженими, учені часто використовують модель експериментального аутоімунного орхіту (ЕАО), яка є моделлю хронічного запалення. Тому в контексті ФЯ, спричиненого хронічним запаленням, автори представили комплексний огляд функцій клітин яєчок із припущенням, що він може дати уявлення про процес ФЯ при інших захворюваннях.

Визначення

Фіброз характеризується надмірним накопиченням компонентів екстрацелюлярного матриксу (ЕЦМ), включаючи колаген і фібронектин [7]. Цей стан може позначатися майже на всіх системах організму [8]. Зокрема, ФЯ стосується накопичення ЕЦМ-уражень у яєчках [9]. У цьому випадку ЕЦМ в основному виробляється тканинними мезенхімальними фібробластами; також може походити від циркулюючих гемопоетичних клітин і клітин, що піддаються епітеліально-/ендотеліально-мезенхіальному переходу [10]. ФЯ проявляється як хронічне прогресуюче захворювання з виникненням рубцювання тканин, що може бути спровоковано такими факторами, як запалення, ятрогенні ушкодження або травми [11].

Патологія

Гістологічні дослідження свідчать, що ураження складаються зі значної кількості фіброзної тканини, розташованої навколо каналців або в інтерстиції. У фіброзних яєчках відбувається зменшення кількості зародкових клітин у сім'яних каналцях. У деяких каналцях як зародкові клітини, так і клітини Сертолі повністю відсутні [12, 13]. У фіброзній тканині прозора перитубулярна фібозна мембрана дифузно потовщена, що супроводжується атрофією зародкового епітелію та масовим накопиченням інтерстиціальних клітин [14].

Механізми фіброзу при захворюваннях

Крипторхізм

Крипторхізм, або неопущення яєчка, є однією з найпоширеніших вроджених аномалій у чоловіків із варіативними показниками поширеності в різних країнах і регіонах. Загалом, за оцінками, 1-9% чоловіків народжуються шоайменше з одним неопущеним яєчком [15-20].

Точні фактори, що призводять до крипторхізму, залишаються невідомими [21]. Вважається, що опущення яєчок є гормонально зумовленим, можливо, пов'язаним із впливом внутрішньоутробних гормонів на двох критичних стадіях вагітності матері — між 8-15-м і 25-35-м тижнями [22]. Ці гормони включають естрогени [23-25], андрогени [26, 27], хоріонічний гонадотропін людини [28] та інсуліноподібний фактор росту зв'язуючого білка 3 [29]. Порушення на одній або обох цих стадіях можуть призводити до неопущення яєчок [21]. Однак конкретні механізми, задіяні в цьому процесі, залишаються предметом постійних досліджень і дискусій.

Патогенез крипторхізму початково пов'язаний із розладом диференціювання сперматогоніальних клітин, а також із гермінальним апоптозом, дисфункцією клітин Сертолі та Лейдіга і поступовим розвитком перитубулярного фіброзу в міру прогресування захворювання [30].

Наявність фіброзу вказує на прогресуючу стадію крипторхізму, що потребує оцінки сироваткових маркерів для точної ідентифікації. У процесі продукування ЕЦМ клітини Сертолі виділяють його ключові компоненти, включаючи ламінін 5 і колаген IV, що є потенційними мішенями для діагностики [33]. Учені досліджували рівні ламініну 5 і колагену IV у сироватці крові хлопчиків із вродженим однобічним крипторхізмом та здорових хлопчиків і встановили, що підвищені рівні цих показників були пов'язані з появою крипторхізму [34]. Тепловий стрес і гіпоксія, як вирішальні фактори мікросередовища, можуть відігравати ключову роль в індукованні ФЯ у випадках крипторхізму [12, 35]. Клінічні дані свідчать про те, що спричинене теплом ураження репродуктивних органів може призводити до утворення рубців [36]. Кілька звітів про клінічні випадки продемонстрували, що опіки можуть спричиняти вторинний крипторхізм [37, 38]. Вміст кисню також відіграє важливу роль у цьому процесі. Так, за результатами дослідження [39], коли клітини Сертолі собаки піддаються дії гіпоксичних умов, у них спостерігаються фіброзні зміни. Однак у разі пригнічення сигнального шляху трансформуючого фактора росту β (TGF- β) за допомогою дигідротестостерону відбувається зменшення фіброзу.

Відкладення колагену, пов'язане з ФЯ як наслідком крипторхізму, може відбуватися в багатьох локусах. У моделі крипторхізму в шурів фіброзні зміни проявляються в базальних мембранах та інтерстиціальних ділянках сім'яних каналців. Початок ФЯ можна послабити застосуванням блокатора активації тучних клітин [40].

Синдром Клайнфельтера

Синдром Клайнфельтера (СК) має поширеність 0,1-0,2% у загальній популяції, але вона може досягати 3,1% у чоловіків із безпліддям, при цьому часто супроводжуючися ФЯ [41-44]. Під час фізикального огляду у хлопчиків препубертатного віку із СК іноді виявляють довгоногість, тоді як пацієнти в постпубертатному віці зазвичай мають середній зріст або вище середнього, що потенційно зумовлено збільшенням довжини ніг внаслідок основної хромосомної аномалії [43, 45]. Іншою помітною фізичною особливістю є малий біакроміальний діаметр, що може бути спричинено низькою концентрацією тестостерону в плазмі крові [46]. З боку репродуктивної системи у хлопчиків препубертатного віку виявляються дещо зменшені за розміром яєчка, тоді як у постпубертаті — маленькі тверді. У більшості пацієнтів діагностується зниження лібідо та сексуальна дисфункція [47]. Найбільш помітними розладами в постпубертатному періоді є гіпогонадізм, остеопороз і венозні виразки [48], патогенетичні механізми яких не з'ясовані. Нещодавні дослідження підтвердили когнітивно-поведінкові порушення у хлопчиків-підлітків із СК; крім того, було виявлено, що зниження рівня загального тестостерону має вплив на мовні здібності [49].

Деякі лабораторні показники також пов'язані із СК. Нещодавнє дослідження вивчало зародкові клітини в яєчках чоловіків із СК відповідно до віку [50]. Результати гістологічних досліджень показали, що в молодих чоловіків (<40 років) із СК частіше ідентифікуються зародкові клітини в яєчках, тоді як у пацієнтів цієї категорії старше 40 років зазначені клітини взагалі відсутні. Крім того, СК є найпоширенішою формою анеуплоїдії статевих хромосом [51]. Хромосомний аналіз може виявити зміни у вигляді полі-X моделі (XXY) [52].

У яєчках дорослих чоловіків із СК спостерігається високий ступінь фіброзу, тоді як у біоптатах яєчок хлопчиків до статевого дозрівання ознаки фіброзу відсутні, незважаючи на значне зменшення кількості зародкових клітин. Фіброз стає помітним у підлітковому віці [55]: це вказує на те, що фіброзний процес починається після втрати зародкових клітин [56]. Результати досліджень показали, що з прогресуванням ФЯ спостерігається зменшення кількості та розміру клітин, які містять актин, при поперечному розрізі сім'яних каналців, тоді як у клітин, що містять віментин, ці показники зростають [57]. Останні дані секвенування одноклітинної РНК (scRNA-seq) виявили мікросудинну дисфункцію яєчок у пацієнтів із СК, яка здебільшого проявляється руйнуванням капілярного ендотеліального бар'єру, недостатнім вивільненням тестостерону в системний кровотік, розладами ангіогенезу та реакцією запалення, спричиненою активацією лімфоцитів [58].

Деякі дослідники зосередилися на вивченні зміненого ландшафту інфільтрації імунних клітин у яєчках пацієнтів із СК. У 2020 році вчені встановили, що у зразках

тестикулярної тканини таких хворих відмічається збільшення кількості макрофагів і тучних клітин, підвищена експресія декорину та вища щільність судин порівняно з контрольною групою. Декорин слугує важливим регулятором процесу складання колагенових волокон і чинить інгібуючу дію на фіброз [59].

Генетичні зміни порушують гематотестикулярний бар'єр (ГТБ), утворений щільними з'єднаннями клітин Сертолі, розташованих у сім'яних каналцях, впливаючи на клітини Сертолі та Лейдіга. Це викликає імунну відповідь, у результаті чого імунні клітини можуть проникати в яєчка. У результаті перитубулярні міоїдні клітини переходять у секретуючий режим, відкладаючи надлишок ЕЦМ і деструктуризовані колагенові волокна, потовшуючи сім'яні каналці та викликаючи фіброз [69]. Ксено-трансплантація може бути потенційною моделлю для дослідження фіброзних процесів, пов'язаних із СК [70].

Пухлина яєчка

У 2020 році рак яєчок був найпоширенішим видом раку у чоловіків віком 15-44 років у 62 країнах світу [71]. Серед цих випадків 95% пухлин яєчок — це пухлини зародкових клітин. Одним із основних підходів до лікування пухлин яєчок є хіміотерапія препаратами платини [72]. У пацієнтів із пухлиною зародкових клітин яєчка (ембріональною карциномою) на пізній стадії після хіміотерапії у 34-67% випадків можуть спостерігатися залишки заочеревинні утворення з фіброзом і некрозом [73-76]. Це можна пояснити процесами надмірного відновлення після ураження тканин. Первинна дифузна великоклітинна В-клітинна лімфома яєчка часто проявляється дифузною інфільтрацією інтерстиціальними лімфоцитами і фіброзом [77]. Ген, що кодує рецептор фактора росту фібробластів (FGFR3), зазнає мутації в літніх чоловіків зі сперматобластою, що вказує на альтернативний механізм фіброзу пухлини яєчка [78].

Фіброз яєчок, викликаний хронічним орхітом

Орхіт може бути інфекційним (бактеріальним або вірусним) і неінфекційним (аутоімунним або травматичним). Епідеміологія ФЯ, спричиненого хронічним орхітом, залишається недостатньо вивченою, насамперед через малу кількість клінічних вибірок [4].

Оскільки епітелій яєчок не має регенеративних можливостей, інфекції та подальше запалення часто призводять до незворотних ушкоджень, наприклад фіброзу [79]. Порівняно з нормальними яєчками (рис. 1), орхіт — це запальний стан яєчок, що характеризується наявністю білих кров'яних тілець усередині та навколо сім'яних каналців. Це зумовлює гістопатологічні ушкодження та інфільтрацію тестикулярної тканини імунними клітинами [80]. Як наслідок, відбувається секречія та відкладення ЕЦМ, який опосередковує ФЯ, а також потовщення α -гладком'язового актин-позитивного перитубулярного клітинного шару у сім'яній протоці [81, 82] (рис. 2).

Зміни в розвитку яєчок також можуть бути пов'язані з етіологією їх фіброзних уражень, оскільки сперматозоїди вважаються чужорідним антигенним матеріалом, а тканинна реакція на їх екстравазацію може призводити до фіброзу [12]. Крім того, інфекційні патогени можуть викликати запалення в дрібних артеріях і капілярах яєчок, що призводить до локального некрозу тканин та появи фіброзних уражень [83].

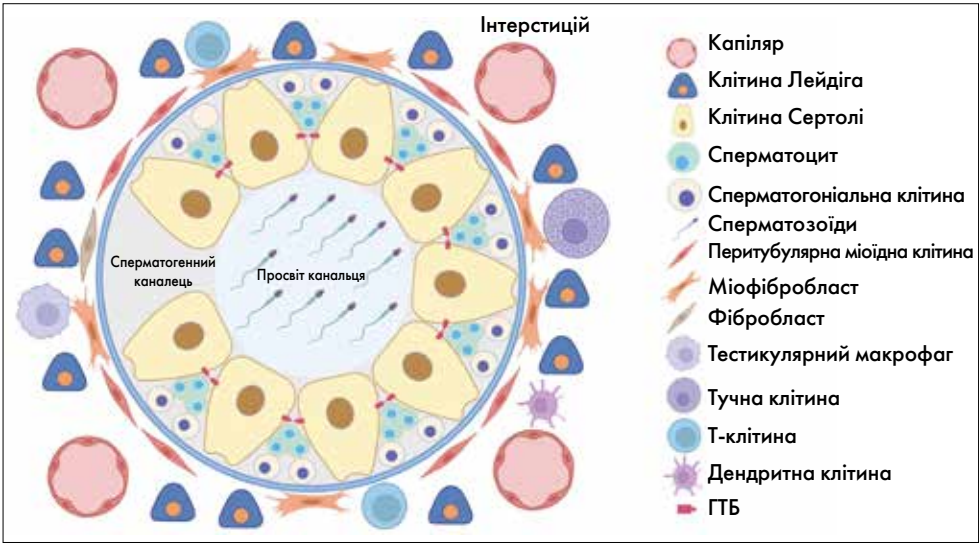


Рис. 1. Сперматогенний каналець у нормі

ГТБ, що складається з клітин Сертолі, неушкоджений, сперматогенні клітини розташовані рівномірно, сперматогенез функціонально не змінений. В інтерстиції ідентифікуються клітини Лейдига та імунні клітини в помірній кількості, мікрооточення в судинах збалансоване

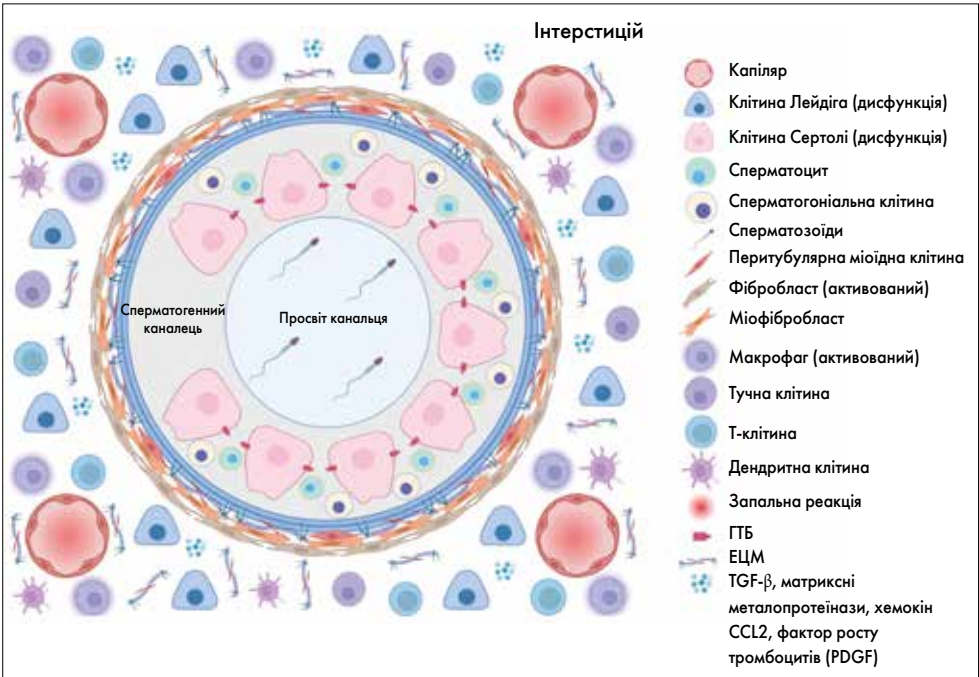


Рис. 2. Сперматогенний каналець при ФЯ

У фіброзних яєчках ГТБ руйнується в сім'яних каналцях, що призводить до втрати сперматогенних клітин, зниження сперматогенезу та збільшення числа перитубулярних міоїдних клітин і фіброblastів. В інтерстиції збільшується кількість імунних клітин, у судинах виникають запальні реакції. Спостерігається збільшене відкладання ЕЦМ як перитубулярно, так і в інтерстиції

У випадку гранулематозного орхіту зовнішня або ятрогенна травма вважається значущим причинним фактором ФЯ. Можливий механізм включає екстравазацію сперматозоїдів у яєчко, що призводить до гранулематозної реакції [84]. У когорті з 19 пацієнтів учені виявили гнійні тільця у 85% із них, при цьому в половині випадків при культуральному дослідженні були ідентифіковані коліформні бактерії, хоча вони не реагували на антибіотики [85].

Роль клітин у розвитку фіброзу, спричиненого хронічним орхітом

Найбільш поширеною моделлю ФЯ є ЕАО [86], яка точно відображає патологічні зміни, що спостерігаються в яєчках при безплідді. Ця аутоімунна модель представляє хронічне запалення яєчок, яке викликає їх фіброз, атрофію та безпліддя на пізніх стадіях. Тому модель ЕАО використовується для вивчення ФЯ, що супроводжується хронічним запаленням [87]. У розвитку ЕАО дендритні клітини і макрофаги діють як основні антигенпрезентуючі клітини в запальних реакціях, опосередкованих ефекторними Т-клітинами. Тим часом такі цитокіни, як фактор некрозу пухлини α (TNF- α), інтерлейкіни 6 і 17, беруть участь у запальній реакції, а також змінюють проникність ГТБ і прискорюють прогресування захворювання [88, 89].

Фіброз яєчок, пов'язаний з іншими системними захворюваннями/факторами

У сироватці крові пацієнтів з алкогольним цирозом печінки виявляється низка маркерів, пов'язаних з відкладенням ЕЦМ, включаючи підвищення рівнів проколагену I і III, тенасцину, тканинного інгібітора

металопротеїназ і TNF- α [115]. За результатами біопсії яєчок, у цих хворих відбувається посилене утворення сполучної тканини та зменшується кількість тучних клітин [116]. У хлопчиків із гострим лімфобластним лейкозом має місце інфільтрація яєчок, а у біоптатах тестикулярної тканини після променевої терапії діагностується ФЯ як характерна ознака [117]. Приблизно у 70% дітей, які проходять хіміотерапію, розвивається інтерстиціальний ФЯ, який у деяких випадках супроводжується потовщенням базальної мембрани ЕЦМ [118].

Численні дослідження показали, що ВІЛ-інфекція сприяє розвитку фіброзу печінки, опосередкованого клітинами Купфера та зірчастими клітинами печінки [119, 120]. Крім того, варто зазначити, що ВІЛ-інфекція тісно пов'язана з хронічною тестикулярною інфекцією, яка проявляється лімфоцитарною інфільтрацією і периваскулітом. У пацієнтів із ВІЛ/СНІД патологічні зміни у яєчках є явними внаслідок хронічної інфекції з помітним потовщенням базальної мембрани та інтерстиціальним фіброзом [121, 122].

З віком стає очевидним зв'язок між атеросклерозом і дисфункцією яєчок: у літніх чоловіків спостерігається перитубулярний та інтерстиціальний фіброз, особливо в осіб з атеросклерозом легкого ступеня [123]. У чоловіків старше 50 років біопсія яєчка постійно демонструє гістологічні зміни, включаючи зменшення утворення сперматозоїдів і фіброз стінок каналців [124, 125].

У пацієнтів із різними первинними патологіями ендокринних залоз, зокрема щитоподібної, надниркових, яєчок, а також із серпоподібноклітинною анемією виявляють

Таблиця. Локалізація та можлива етіологія ФЯ, асоційованого з іншими системними захворюваннями та факторами

Захворювання/фактори	Локалізація процесу	Можлива етіологія
Алкогольний цироз печінки [116]	Інтерстиціальний фіброз	Тучні клітини на етапах синтезу, складання та організації колагенових волокон
Дитячий гострий лімфобластний лейкоз [117, 129]	Інтерстиціальний фіброз	Вищі дози хіміотерапії можуть подолати ГТБ
ВІЛ/СНІД [121, 122]	Перитубулярний та інтерстиціальний фіброз	Хронічна інфекція
Атеросклероз [123]	Перитубулярний та інтерстиціальний фіброз	Пов'язана з віком
Первинна недостатність ендокринних залоз [126]	Інтерстиціальний фіброз	Циркулюючі антитіла до базальної мембрани яєчок і зародкових клітин
Ідіопатичний заочеревинний фіброз [128]	Перитубулярний фіброз	Лімфатична обструкція, спричинена заочеревинним фіброзом
Статус після вазектомії [130]	Інтерстиціальний фіброз	Ангіотензин-II-рецептор-залежна
Синдром Швахмана [131]	/	/
Блокування рецептора дискоїдинового домену 2 (Ddr2) [132]	/	Аномальне накопичення інтерстиціального колагену I
Фторхінолони [133]	Інтерстиціальний ФЯ	/
Тривале вживання кокаїну [134]	/	/

Примітка: позначка «/» вказує на те, що цей пункт потрібно додатково проілюструвати.

циркулюючі антитіла до базальної мембрани яєчка та зародкових клітин, при цьому результати біопсії яєчка вказують на вогнищеву деструкцію сім'яних каналців та інтерстиціальний фіброз [126]. Результати клінічних досліджень продемонстрували різноманітність клінічних проявів патології з боку яєчок у чоловіків із діагностованим ідіопатичним заочеревинним фіброзом, включаючи такі симптоми, як біль, варико- та гідроцеле [127]. У пацієнтів чоловічої статі з ідіопатичним заочеревинним фіброзом упродовж 4 років розвивається перитестикулярний фіброз, що може бути пов'язано з обструкцією лімфовідтоку внаслідок заочеревинного фіброзу [128].

Додаткова інформація щодо ФЯ, асоційованого з іншими системними захворюваннями та факторами, представлена в таблиці.

Діагностика

У 2007 році магнітно-резонансна томографія (МРТ) дозволила охарактеризувати новоутворення в калитці як інтра- або екстратеистикулярні, продемонструвавши різні типи уражень і тканин, включаючи кісти або накопичення рідини, солідні маси, жир і фіброз [135]. МРТ-картина фіброзної тканини мала характеристики, подібні до кальцифікації, із низькою інтенсивністю сигналу на T1- і T2-зважених зображеннях. Ультразвукове дослідження (УЗД) фіброзу сперматогенних каналців може виявляти ураження, що поширюються дистально від паренхіми яєчка. УЗД яєчок дає можливість ідентифікувати тестикулярні фіброзні ураження [12], однак існує значний збіг УЗД-ознак доброякісних фіброзних уражень і злоякісних пухлин яєчок [136]. У деяких випадках для підтвердження наявності фіброзу показана біопсія тканини яєчка.

Лікування

Незважаючи на те що профілактика та лікування специфічних фіброзних захворювань яєчок залишається оптимальною стратегією, виникненню первинних подій або впливу кількох пов'язаних кофакторів багатьох із них неможливо протидіяти. Крім того, раннє виявлення цих захворювань видається складним завданням. У даний час ідентифіковано кілька антифіброзних заходів як в експериментах на тваринних моделях, так і в дослідженнях за участю людей.

Застосування добавок вітаміну D₃ може полегшити трансформаційний ріст при

TGF- β 1-опосередкованому ФЯ [137]. У моделі щурів мелатонін може запобігти ФЯ, спричиненому циклофосамідом і цисплатином [138]. У хлопчиків із СК помітно зменшується кількість зародкових клітин у дитинстві, із суттєвою їх втратою в середині періоду статевого дозрівання. Учені запропонували стратегії збереження сперматозоїдів і/або сперматогоніальних стовбурових клітин у підлітків із СК після виявлення в них ознак порушеного сперматогенезу, але для підтвердження цього підходу необхідні додаткові дані [139].

Білок китайського ямсу (Dioscorea polystachya) 1 (DP1) зменшує оксидативне пошкодження клітин Лейдига через активацію шляху Nrf2 (ядерний фактор еритроїдного походження 2), таким чином усуваючи викликаний гідрокортизоном апоптоз і ФЯ [140]. Лікування ФЯ, спричиненого системною етіологією, передусім передбачає профілактику та лікування основних патологій.

Висновки та перспективи

У цьому огляді узагальнено потенційні механізми, діагностичні підходи, методи лікування та широко використовувані моделі ФЯ на фоні різних захворювань. Оскільки модель ЕАО, яка являє форму хронічного запалення яєчок, часто використовується для вивчення ФЯ у тварин, автори також окреслили роль різних типів клітин у фіброзному процесі. Щоб використати поточне розуміння цих потенційних механізмів для розробки заходів профілактики та лікування ФЯ, необхідні подальші дослідження, що дозволять отримати глибші уявлення про специфічні молекулярні механізми, які запускають і підтримують перитубулярний та інтерстиціальний ФЯ, а також про взаємодію клітин при різних його типах. Крім того, важливо розрізняти спільні риси та відмінності ФЯ та фіброзу інших органів.

Реферативний огляд підготувала
Марина Малей

За матеріалами: Xu Y., Hu P., Chen W., Chen J., Liu C., Zhang H. Testicular fibrosis pathology, diagnosis, pathogenesis, and treatment: A perspective on related diseases. Andrology. 2024 Sep 27. doi: 10.1111/andr.13769.

Лікування та профілактика інфекцій в урологічній практиці в світлі рекомендацій EAU 2024

12 лютого в онлайн-форматі відбувся медичний форум «Ukraine Nephro-Urology», організаторами якого виступили ГО «Українська асоціація медичної освіти», кафедра нефрології та урології Національного медичного університету (НМУ) ім. О.О. Богомольця та кафедра урології Інституту післядипломної освіти НМУ ім. О.О. Богомольця (м. Київ). Захід орієнтувався на широке коло лікарських спеціальностей, молодших спеціалістів із медичною освітою, а також працівників із вищою немедичною освітою, задіяних у системі охорони здоров'я. У рамках форуму було проведено майстер-класи, науково-практичну конференцію та сателітний симпозіум, під час яких обговорювали підходи до нефропротекції відповідно до останніх даних доказової медицини, особливості лікування інфекцій сечових шляхів (ІСШ) в епоху антибіотикорезистентності та інші актуальні питання фармакотерапії у нефрології та урології. Сучасний погляд на лікування та профілактику інфекцій в урологічній практиці в світлі рекомендацій Європейської асоціації урології (European Association of Urology, EAU) 2024 року представив завідувач кафедри урології НМУ ім. О.О. Богомольця, доктор медичних наук, професор Олег Дмитрович Нікітін.



О.Д. Нікітін

Бактеріальна інфекція часто передбачає застосування антибіотиків. Водночас поширеність неналежного призначення антибіотиків (АБ) є досить високою, особливо за бронхіту та неускладненого циститу. Про це свідчать дані аналізу за 2016 рік, проведеного у Великій Британії, причому проблема стосується як державних, так і приватних клінік. Так, найвищий відсоток неналежного призначення АБ спостерігали в разі наявності неускладненого циститу (62,5%); неправильний вибір або тривалість застосування у 18,1 та 18,3% випадків ускладненого циститу і пієлонефриту відповідно. Що стосується статевої приналежності пацієнтів, то звертає на себе увагу те, що майже в усіх випадках неускладненого циститу АБ призначали жінкам, тоді як при ускладненому циститі, пієлонефриті та з метою хірургічної профілактики – приблизно з однаковою частотою пацієнтам обох статей [1]. Крім того, вибір призначуваних АБ за неускладненого циститу дуже часто є необґрунтованим. Зокрема, це стосується призначення ципрофлоксацину, адже в останній настанові EAU (2024) зазначено, що за гострих неускладнених ІСШ не рекомендовано призначати фторхінолони чи амінопеніциліни [2].

На рисунку представлена класифікація ІСШ із погляду низького та високого ризику їх подальшого прогресування (EAU, 2024). Неускладнені ІСШ зазвичай асоціюються з низьким ризиком, тоді як пієлонефрит, рекурентні, катетер-асоційовані інфекції, ІСШ у чоловіків, уросепсис – із високим.

Доповідач акцентував увагу на тому, що гострий цистит – це на перший погляд безпечне захворювання, але воно може закінчитися тяжким септичним станом і зумовити серйозні наслідки. Декілька десяти років тому (до розробки сучасних АБ) у клінічній практиці лікарям часто доводилося мати справу із гнійним пієлонефритом. Тоді при будь-якій формі гнійного пієлонефриту, навіть за наявності апостем (гнійників

до 1 см у діаметрі), зазвичай застосовували оперативне лікування. Були ситуації, коли в жінок молодого віку захворювання розпочиналося з гострого циститу, який за відсутності належного лікування ускладнювався гнійним пієлонефритом із розвитком уросепсису, що врешті-решт закінчувалося видаленням нирки. Саме тому до лікування ІСШ потрібно ставитися дуже відповідально.

Говорячи про сучасні можливості профілактики та неантибактеріального лікування гострих ІСШ, експерт наголосив, що неантибактеріальну терапію слід проводити лише у випадках неускладнених інфекцій нижніх сечових шляхів. У нещодавній публікації [3] наведено дані Американської урологічної асоціації (American Urological Association, AUA), які вказують на можливість профілактичного використання журавлини в жінок із рекурентними

Згідно з настановами AUA/CUA (Канадська урологічна асоціація)/SUFU (Товариство уродинаміки, жіночої тазової медицини та урогенітальної реконструкції) (2022) щодо лікування хронічного рецидивуючого циститу досить високим рівнем доказів зазначена можливість неантибактеріальної профілактики рецидивів за допомогою засобів, що містять журавлину, *Lactobacillus* і D-маннозу. Так, у 5 із 8 досліджень прийом журавлини сприяв зниженню ризику виникнення щонайменше одного рецидиву ІСШ. Показано, що вживання засобу, який містить два штами *Lactobacillus* та екстракт журавлини, є ефективним у запобіганні рецидивам ІСШ у дорослих жінок у період передменопаузи: через 26 тижнів у значно меншій кількості пацієнток спостерігали рецидиви ІСШ порівняно із плацебо (9,1% проти 33,3%; $p=0,0053$) [4].

менопаузи, застосуванням контрацептивів і самими ІСШ. Установлено, що профілактика уробіотиками чинить сприятливий клінічний вплив на пригнічення патогенної флори. Використання пробіотиків для відновлення природної мікробіоти є ефективним і безпечним підходом до зменшення застосування АБ та зниження антибіотикорезистентності. У подвійному сліпому дослідженні М.А. Veerapoot et al. (2012) пробіотики значно зменшували середню кількість рецидивів у пацієнток із неускладненими ІСШ порівняно із прийомом триметоприму/сульфаметоксазолу. Однак, на відміну від останнього, використання лактобацил не супроводжувалося зростанням стійкості до АБ [7].

Лактобацили можуть бути особливо корисними у жінок із рецидивуючими, ускладненими ІСШ або у тих, які тривалий час застосовують АБ. Пробиотики є безпечними з погляду виникнення антибіотикорезистентності та можуть запропонувати інші переваги для здоров'я завдяки повторній колонізації піхви лактобактеріями.

Репродуктивний мікробіом – нова перспективна тема, у т. ч. у галузі акушерства та гінекології. Значний інтерес приділяють наявності мікроорганізмів в ендометрії – анатомічній ніші, де мікроорганізми з низькою біомасою можуть модулювати місцеве імунне середовище матки. Мікробіом здатен чинити дію на імплантацію ембріона та початкове формування плаценти, потенційно впливаючи на фертильність і розвиток акушерських ускладнень на пізніх стадіях вагітності. У контексті екстракорпорального запліднення ендометріальна мікробіота без домінації *Lactobacillus* (визначена як <90% *Lactobacillus spp.*) пов'язана зі значним зниженням частоти імплантації, вагітності та живонародження [8]. Також спостерігаються переваги використання пробіотиків у покращенні вагінального добробуту та складу мікробіоти в жінок у період постменопаузи [9]. Крім того, оскільки мікробіом кишечника відіграє певну роль у зміні шлунково-кишкового всмоктування літогенних речовин,

РЕКОМЕНДАЦІЇ ПРИ ХРОНІЧНОМУ ЦИСТИТІ, США

AUA/CUA/SUFU Guideline (2022) Non-Antibiotic Prophylaxis

- Журавлина. Рівень доказовості: С. Огляд 5 досліджень з 8 показав, що прийом журавлини може сприяти зниженню ризику виникнення щонайменше одного рецидиву ІСШ.
- У дослідженні Т.М. Hooton et al. (2012) порівнювали високі дози засобів, що містять екстракт журавлини та *Lactobacillus*, із плацебо і встановили, що на фоні лікування спостерігалася менша кількість випадків рецидивів ІСШ (9,1% проти 33,3%; $p=0,0053$).
- Як зазначають С. Genovese et al. (2017), використання D-маннози як терапевтичного засобу для запобігання адгезії бактерій до уротелію може представляти ефективну стратегію лікування для декількох системних проявів циститу.

ІСШ. Загалом, у настановах (наприклад, європейських) рік у рік упродовж щонайменше 10 років спостерігається доволі «дипломатичне» формулювання – можливість застосування в таких пацієнтів неантибактеріальних засобів із необхідністю подальшого вивчення цього питання.

Велике значення для профілактики ІСШ має нормалізація фізіологічної мікробіоти (особливо в жінок). Зменшення кількості лактобацил у вагінальній мікробіоті пов'язане з підвищеним ризиком ІСШ. Ці зміни можуть бути спричинені антимікробною терапією, гормональними змінами в період

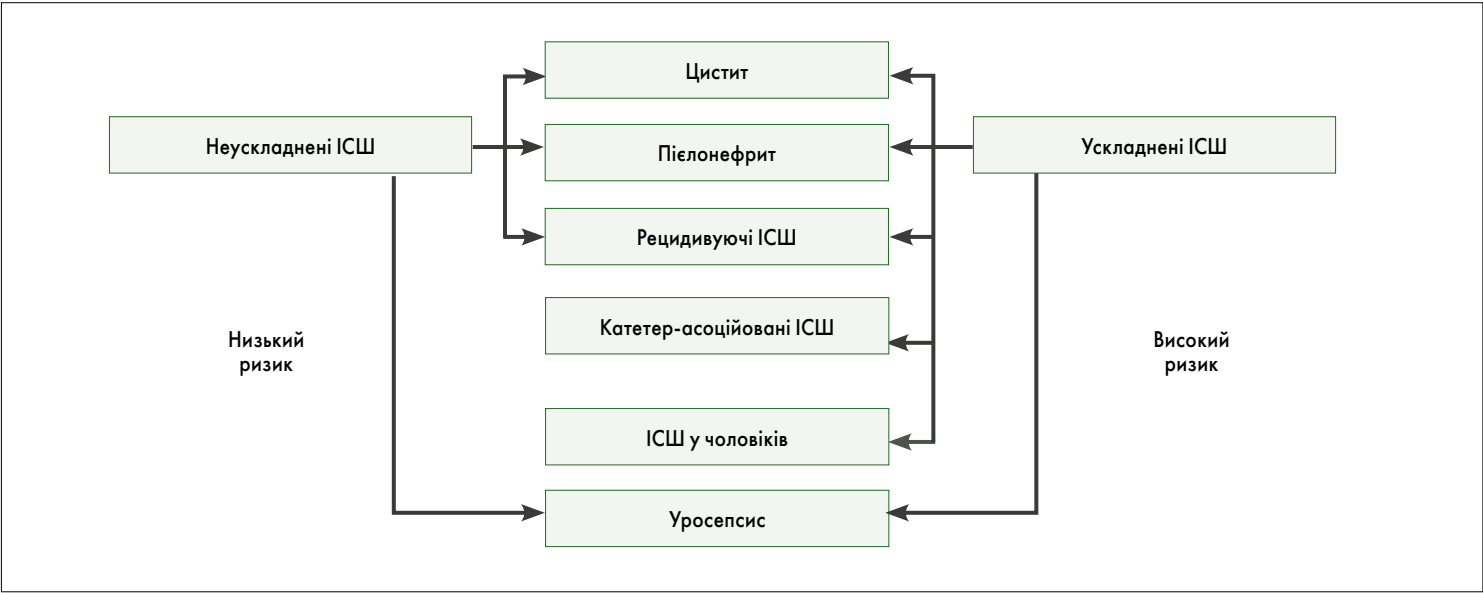


Рис. Неускладнені та ускладнені ІСШ

а отже, й ризику формування сечового каменя, є припущення, що за допомогою пробіотиків можна в певний спосіб зменшити ризик утворення каменів у нирках [10].

Цікавий напрям досліджень сьогодні – біоінженерія мікроорганізмів. Якщо бактерії чинять значний вплив на імунітет, утворення каменів, обмін речовин в організмі, певні модифікації можуть наділяти їх певними властивостями [11].

Повертаючись до теми призначення пробіотиків пацієнткам із метою профілактики ІСШ, спікер зауважив про доцільність призначення дієтичної добавки Пембіна-Біотик. До його складу входять сухий екстракт журавлини 240 мг, мікроінкапсульовані штами *Lactobacillus*

plantarum CECT8675 та *Lactobacillus plantarum* CECT8677 вмістом не менше 1×10^9 КУО і L-аскорбінова кислота (вітамін С) 40 мг.

Пембіна-Біотик – збалансований та ефективний засіб, що містить живі ліофілізовані лактобактерії, які є складовою нормальної мікрофлори кишечника людини; спеціально розроблений для боротьби з уропатогенами. Завдяки мікроінкапсульованій матриксній системі забезпечується захист живих бактерій пробіотика від агресивного середовища шлунка, а також доставка екстракту журавлини та вітаміну С до місця їхньої дії у необхідній концентрації.

Дієтична добавка Пембіна-Біотик може бути рекомендована як додаткове джерело біологічно активних речовин

природного походження для покращення стану сечовивідних шляхів при інфекціях, а також при вагінальному дисбіозі; сприяння енергетичному метаболізму та утворенню колагену у стінках кровоносних судин; сприяння відновленню кишкової і вагінальної мікрофлори, поліпшенню травних процесів, зміцненню імунітету, а також запобігання дисбіозу, алергічним проявам і проносу, що виникає внаслідок прийому АБ.

Інший представник лінійки – Пембіна-Блю – комбінований засіб на основі уросептика метилтіонінію хлориду та рослинних екстрактів. Комплекс має антибактеріальні, сечогінні та підкислювальні властивості при інфекціях сечового міхура і нирок; сприяє зменшенню вираженості симптомів

цистити, запобігання рецидивів, руйнації бактеріальних плівок й усуненню збудника з уротелію переважно завдяки антибактеріальним і відновним властивостям метилтіонінію хлориду. Слід зауважити, що при вживанні зазначеного комплексу сеча забарвлюється у блакитний колір. Доведена здатність компонентів комплексу Пембіна-Блю проникати в біоплівки, екстерналізувати та нищити патогенні бактерії.

Спікер приділив увагу й такому менш поширеному терміну, як «інфекційні камені» [12], видалення яких є лише половиною пройденого шляху до одужання. Адже потрібно запобігти інфекційному процесу, і Пембіна-Блю може допомогти в цьому. Наводячи різні варіанти лікування сечокам'яної хвороби з погляду черезшкірної нефролітотрипсії або уретероскопії, він зазначив, що в цих ситуаціях можна не лише використовувати АБ із метою періопераційної профілактики, а й рекомендувати комплекси Пембіна-Блю або Пембіна-Біотик [9, 13].

Професор О.Д. Нікітін завершив свою доповідь висловлюванням генеральної директорки Всесвітньої організації охорони здоров'я Маргарет Чан про те, що в постантибіотичну еру може виникнути ситуація, коли навіть такі прості речі, як, наприклад, хворе горло чи незначне поранення коліна, можуть вбити людину. Саме тому він закликав лікарів до обережного призначення АБ і використання альтернативних засобів у ситуаціях, коли це можливо.

Список літератури знаходиться в редакції.

Підготувала Віталіна Хмельницька



Пембіна-Біотик – перший урологічний пробіотик, що являє собою мікроінкапсульований комплекс живих біоінженерних бактерій, розроблений в Іспанії за інноваційною технологією для протидії ІСШ.

Крім того, засіб застосовується для:

- профілактики післяопераційних інфекційних ускладнень за відсутності показань до антибактеріальної терапії;
- при циститах для потенціювання дії АБ;
- запобігання каменеутворенню на фоні ІСШ;
- профілактики ІСШ у жінок репродуктивного віку;
- купірування патологічних проявів клімактеричного періоду.



ICS 2024 MADRID

Antibiotic Prophylaxis in Urodynamics: A Systematic Review of Guidelines and Secondary Studies. Castillo L¹, Zapata C², Caceres A², Errando C¹

Peri-Procedural Antibiotic Prophylaxis

У якості засобів для періпроцедурної антибіотикопрофілактики пацієнтам урологічного профілю з високим ризиком інфекційних ускладнень показана Пембіна-Блю, а за відсутності факторів ризику – Пембіна-Біотик.

За даними систематичного огляду L. Castillo et al. (2024), тактики профілактичного призначення АБ при проведенні уродинамічних процедур різняться у США, Європі та Японії. Тому слід проводити рандомізовані, проспективні та контрольовані випробування з метою раціоналізації використання АБ, покращення співвідношення «вигода/витрати» та зниження резистентності бактерій до АБ.

ПАЦІЄНТИ ВИСОКОГО РИЗИКУ ІНФЕКЦІЙНИХ УСКЛАДНЕНЬ

ПАЦІЄНТИ БЕЗ ФАКТОРІВ РИЗИКУ

Пембіна-Біотик

Капсули

Комплекс живих бактерій розроблений для протидії інфекціям в сечових шляхах та нирках



Приймати бажано після їди.
*Для кращого результату приймайте по 1 капсулі на день протягом прийняття одного місяця.

Пембіна-Блю®

Капсули



Метилтіонінію хлорид

- Глибоко проникає в епітелій
- Руйнує біоплівку та сприяє екстерналізації збудника
- Має бактерицидний ефект
 - при рецидивуючому циститі*
 - при тривалому знаходженні катетера, стента*
 - у пацієнтів з інфекційними каменями сечовивідних шляхів*

Пацієнтам із циститом (у т. ч. уродітазом), простатитом
10/2 рази на день **15** днів
Профілактика рецидивів
10/1 раз на день **30**



*Нікітін О.Д. Сучасний погляд на лікування та профілактику інфекцій в урологічній практиці у світлі європейських рекомендацій, EAU 2024.

Дієтична добавка Пембіна-Блю® капсули. Виробник: Polissano-Viterna Pharmaceuticals, Румунія. № 3/8-5481/4-66953Е від 26.11.2018 р. Не є лікарським засобом. Дієтична добавка Пембіна-Біотик. Виробник: AB-Biotics, Іспанія. Зейт № 3/28А-1080-22-195. Не є лікарським засобом. Перед їх застосуванням ознайомтесь із інформацією на маркуванні дієтичних добавок: Є протипокази. Цей інформаційний матеріал призначений виключно для надання медичним фахівцям. Цей матеріал не призначений для поширення серед невідзначеного кола осіб та/або надання кінцевого споживачу дієтичної добавки.

Оновлені дані щодо менеджменту чоловічого безпліддя



Рекомендації Американської урологічної асоціації та Американського товариства репродуктивної медицини 2024 року



У 2023 році Американська урологічна асоціація (AUA) запросила оновлений огляд літератури, щоб включити нові дані, отримані після публікації цієї настанови у 2020 році. Як результат, у 2024 році було внесено зміни з урахуванням оновлених рекомендацій щодо належного обстеження та лікування чоловіка-партнера у безплідній парі. У представленому документі міститься кілька оновлень, включаючи переглянуті пороги значення для тестування на мікроредацію Y-хромосоми, показання до магнітно-резонансної томографії (МРТ) органів малого таза у чоловіків із безпліддям, а також рекомендації щодо використання тестикулярної сперми у чоловіків без азооспермії. Ця настанова потребуватиме подальшого перегляду, оскільки діагностичні й лікувальні можливості в цій галузі продовжують розвиватися.

Ключові слова: чоловіче безпліддя, чоловіча фертильність, спермограма, азооспермія, екстракорпоральне запліднення, допоміжні репродуктивні технології, внутрішньоматкова інсемінація, інтрацитоплазматична ін'єкція сперматозоїдів, мікроредація Y-хромосоми, ідіопатичний гіпогонадотропний гіпогонадизм.

У приблизно половині випадків безплідних пар причиною безпліддя є повністю або частково чоловічий фактор. Хоча багато пар можуть досягти вагітності за допомогою внутрішньоматкової інсемінації (ВМІ) та допоміжних репродуктивних технологій (ДРТ) (екстракорпоральне запліднення [ЕКЗ] з/без інтрацитоплазматичної ін'єкції сперматозоїдів [ІКСІ]), обстеження чоловіків є важливою для найточнішого підбору терапії. Чоловіче безпліддя зазвичай діагностується за одним або кількома факторами, які можуть включати: аномальну якість сперми або порушення її функціональних параметрів; анатомічні, ендокринні, генетичні, функціональні або імунологічні аномалії чоловічої репродуктивної системи; сексуальні розлади, не сумісні з можливістю потрапляння сперми в піхву.

Основні терміни спермограми визначено в табл. 1 [1, 2]. Короткий виклад діагностичних та лікувальних рекомендацій представлено у вигляді алгоритму (рисунок).

Клінічні рекомендації Обстеження

Клініцисти повинні включати репродуктивний анамнез до первинного обстеження чоловіка щодо фертильності. (Клінічний принцип)

Також слід призначати одну або більше спермограм під час початкового обстеження чоловіка. (Сильна рекомендація; рівень доказовості В)

Клініцисти повинні повідомляти пацієнтам із безпліддям, що нижні межі параметрів спермограми за стандартами Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ) [3] базуються на п'ятому перцентилі значень для фертильних чоловіків, чий партнерки завагітніли протягом 12 місяців (табл. 2) [4, 5]. Під час інтерпретації спермограми клініцистам слід пам'ятати, що її параметри є високоваріабельними біологічними показниками і можуть суттєво коливатися між тестами. Тому важливо враховувати результати щонайменше двох таких аналізів, виконаних з інтервалом у місяць, особливо якщо після

першого аналізу виявлено аномальні параметри.

Зростає кількість пацієнтів, які використовують тести для аналізу сперми вдома або надсилають зразки поштою. Хоча такі набори можуть надати певну інформацію про параметри сперми чоловіка, пацієнтам і клініцистам слід розуміти, що численні фактори можуть впливати на точність конкретного тесту. Кожен тест слід оцінювати окремо на точність і надійність, і результати одного типу тестування не можна екстраполювати на інші. На даний час немає альтернативи інформації, яку надає спермограма, виконана у спеціалізованій андрологічній лабораторії, для комплексної оцінки чоловічої фертильності [6]. Експерти з чоловічого репродуктивного здоров'я

повинні проводити діагностику зі збором повного анамнезу, фізикальним обстеженням, а також іншими направленими тестами, якщо це показано, за наявності одного та більше аномальних параметрів спермограми або передбачуваного чоловічого безпліддя. (Експертна думка)

Обстеження чоловіка може допомогти деяким парам обрати інші варіанти лікування, окрім ВМІ та ДРТ. Наприклад, дослідники припускають, що лікування варикоцеле може бути більш економічно ефективним, ніж ВМІ та ДРТ, а покращення параметрів спермограми після корекції варикоцеле може знизити інтенсивність лікування, необхідного для партнерки [7, 8]. У парах із невдалими циклами ДРТ або повторними втратами вагітності (дві або більше) лікарі повинні обстежити чоловіка-партнера. (Помірна рекомендація; рівень доказовості С)

У такій клінічній ситуації чоловіків-партнерів повинні обстежувати чоловічі репродуктологи, при цьому клініцисти мають розглянути можливість проведення каріотипування та тестування фрагментації ДНК сперми. Зростає кількість досліджень, які пов'язують погані результати ЕКЗ і повторювані втрати

Таблиця 1. Основні терміни спермограми*

Термін	Визначення
Аспермія	Повна відсутність сперматозоїдів в еякуляті, що вказує на відсутність вироблення сім'яної рідини або обструкції у статевих шляхах
Азооспермія	Відсутність сперматозоїдів у спермі, що зазвичай є наслідком обструкції в генітальному тракті (обструктивна азооспермія) або дисфункції утворення сперматозоїдів (необструктивна азооспермія)
Олігозооспермія	Низька концентрація сперматозоїдів у спермі
Астенозооспермія	Знижена рухливість сперматозоїдів, коли значна їх частина демонструє повільний або аномальний рух, що впливає на фертильність
Тератозооспермія	Аномальна морфологія сперматозоїдів, яка характеризується високим відсотком сперматозоїдів із морфологічними дефектами, що може впливати на фертильність
Нормозооспермія	Нормальні параметри спермограми, включаючи концентрацію сперматозоїдів, їхню рухливість, морфологію та об'єм, що вказують на оптимальний потенціал фертильності
Ретроградна еякуляція	Стан, коли сперма ретроградно потрапляє у сечовий міхур, замість того щоб виходити через уретру під час еякуляції, що призводить до зниження фертильності

* Ця таблиця надає стислі визначення основних термінів, що використовуються в спермограмі, і сприяє кращому розумінню для дослідників, лікарів та осіб, які шукають інформацію щодо оцінки чоловічої фертильності.



Рис. Алгоритм лікування чоловічого безпліддя

вагітності з аномальним каріотипом чоловіка-партнера [10, 11] та підвишеними рівнями фрагментації ДНК сперми [12].

Фактори способу життя та зв’язок між безпліддям і загальним станом здоров’я

Клініцисти можуть обговорювати фактори ризику (наприклад, спосіб життя, використання медикаментів, вплив навколишнього середовища, професійні шкідливості), пов’язані з чоловічим безпліддям, і доводити до відома пацієнтів, що інформація щодо більшості таких факторів обмежена. (Умовна рекомендація; рівень доказовості С)

Клініцисти повинні обговорювати з пацієнтами стратегії зменшення або запобігання впливу факторів ризику безпліддя. Узагальнення таких факторів наведено в табл. 3 [13-15].

Діагностика та обстеження

Клініцисти повинні первинно обстежувати пацієнтів з азооспермією за допомогою фізикального огляду, оцінки об’єму еякуляту, рН сперми та рівня фолікулостимулюючого гормону (ФСГ) для диференціації обструкції органів генітального тракту від порушення сперматогенезу. (Експертна думка)

Азооспермія визначається як відсутність сперматозоїдів в еякуляті. У разі виявлення азооспермії при аналізі лабораторія має центрифугувати еякулят, ресуспендувати осад у невеликій кількості сім’яної плазми й дослідити під мікроскопом у вигляді вологого препарату для виявлення поодиноких сперматозоїдів. Обструктивна азооспермія підозрюється, якщо під час фізикального обстеження діагностуються яєчка нормального розміру, повністю опущені в калитку, двобічно розширені й/або ущільнені епідидимиси з/без відсутності сім’явиносних проток. У таких випадках рівень ФСГ зазвичай становить приблизно <7,6 МО/л [16].

На противагу цьому, коли яєчка атрофовані, особливо при рівні ФСГ >7,6 МО/л, більш імовірною причиною є порушення сперматогенезу (необструктивна азооспермія) [17]. Малий об’єм, кислий рН й азооспермічний еякулят зазвичай свідчать про обструкцію дистального відділу генітального тракту. Це часто зустрічається у пацієнтів із вродженою двобічною відсутністю сім’явиносних проток або обструкцією еякуляторних проток. Дистальна обструкція, яка обмежує або запобігає виділенню секрету сім’яних міхурців, призведе до малого об’єму еякуляту (<1,4 мл) із кислим рН (<7,0). Чоловіки з нормальним рН сперми малоімовірно мають такі форми повної обструкції дистального відділу генітального тракту [18].

Клініцисти повинні рекомендувати проведення каріотипування у чоловіків із первинним безпліддям та азооспермією або концентрацією сперматозоїдів <5 млн/мл у поєднанні з підвищеним рівнем ФСГ, атрофією яєчок або діагнозом порушення сперматогенезу. (Експертна думка)

Аномалії каріотипу є найпоширенішими відомими генетичними причинами чоловічого безпліддя [19]. Вони можуть включати числові хромосомні аномалії, наприклад синдром Клайнфельтера (наявність додаткових Х-хромосом). Найбільш поширеним варіантом є 47, ХХУ, але тяжчі випадки демонструють 48, ХХХУ або 49, ХХХХУ. Структурні

Таблиця 2. Референтні межі ВООЗ для параметрів чоловічої сперми*	
Параметр сперми	Однобічне мінімальне референтне значення (п’ятий перцентиль із 95% довірчими інтервалами)
Об’єм сперми	1,4 мл (1,3-1,5 мл)
Загальна кількість сперматозоїдів	39 млн на еякулят (35-40 млн на еякулят)
Концентрація сперматозоїдів	16 млн/мл (15-18 млн/мл)
Життєздатність	54% живих (50-56%)
Прогресивна рухливість	30% (29-31%)
Загальна рухливість (прогресивна + непрогресивна)	42% (40-43%)
Морфологічно нормальні форми	4,0% (3,9-4,0%)
* Аналізувалися зразки сперми від 3589 чоловіків (із підтвердженою фертильністю, із невизначеним статусом фертильності та інших, які були нормозооспермічними) із 12 країн і п’яти континентів. Усі зазначені досліджувані були фертильні (час до зачаття в партнерки становив <12 міс), і їхні параметри були вибрані для розрахунку значень.	

Таблиця 3. Узагальнення даних про фактори ризику безпліддя	
Фактор ризику	Підсумки методології
Вік	Чоловіки старшого віку мають незначне зниження фертильності
Ожиріння з/без метаболічного синдрому	Чоловіки з ожирінням або метаболічним синдромом мають незначно знижену фертильність
Спосіб життя:	
Дієта	Погане харчування призводить до зниження фертильності
Кофеїн	Не є фактором ризику, за винятком анеуплоїдії сперматозоїдів
Алкоголь	У помірних дозах призводить до незначного зменшення об’єму еякуляту та якості морфології сперматозоїдів, але не впливає на концентрацію сперматозоїдів або їхню рухливість
Куріння	Курці мають незначно нижчу рухливість сперматозоїдів
Вживання анаболічних стероїдів	Використання анаболічних стероїдів пов’язане зі зниженою фертильністю
Стрес	Стрес пов’язаний зі зниженням прогресивної рухливості сперматозоїдів, але не впливає на об’єм сперми; дані щодо концентрації сперматозоїдів і морфології є непереконливими
Мобільні телефони	Дані непереконливі
Медичні заходи:	
Антиревматичні препарати	Дані непереконливі
Тіопурини	Дані непереконливі
Системні дерматологічні препарати:	
• фінастерид	Прийом 5 мг/добу пов’язаний зі зменшенням об’єму сперми, але для 1 мг/добу дані непереконливі
• метотрексат	Не є фактором ризику
• кортикостероїди	Дані непереконливі
Операція з приводу пахової грижі:	
• відкрита без сітки	Дані непереконливі
• відкрита із сіткою	Дані непереконливі
• лапароскопічна із сіткою	Дані непереконливі
Наявність раку яєчка	Чоловіки з раком яєчка мають знижену фертильність
Фактори довкілля:	
• бензофенон	Дані непереконливі
• ді(2-етилгексил)фталат	Вплив пов’язаний із нижчою якістю сперми (концентрація сперматозоїдів, рухливість сперми, пошкодження ДНК сперматозоїдів)
• інші хімічні речовини у споживчих продуктах	Дані непереконливі
Ендокринні негативні чинники	Дані непереконливі
Пестициди	Встановлено зв’язок між впливом певних пестицидів (піретроїдів, органофосфатів, абамектину) та гіршими параметрами сперми; для органохлоринів, манкоцебу та інших пестицидів дані непереконливі
Видобуток нафти та газу	Професійний шкідливий вплив зменшує об’єм сперми та рухливість сперматозоїдів
Забруднення повітря	Дані непереконливі
Свинець, цинк, мідь	Рівні свинцю вищі у чоловіків із безпліддям, ніж у фертильних; рівні цинку нижчі у чоловіків із безпліддям; дані щодо рівнів міді в спермі непереконливі
Кадмій	Рівні кадмію вищі у чоловіків із безпліддям, ніж у фертильних

аномалії (делеції, дуплікації, інверсії ділянок аутосомної або статеві хромосоми), такі як робертсонівська транслокація, також можуть призводити до порушення або відсутності сперматогенезу [19-21].

Клініцисти повинні рекомендувати проведення аналізу мікрodelецій Y-хромосоми у чоловіків із первинним безпліддям та азооспермією або концентрацією сперматозоїдів ≤1 млн/мл у поєднанні з підвищеним рівнем ФСГ, атрофією яєчок або діагнозом порушення сперматогенезу. (Помірна рекомендація; рівень доказовості В)

Мікрodelеції Y-хромосоми виявляються у 8-12% чоловіків із необструктивною азооспермією та у 3-7% – із тяжкою олігоспермією [22]. Вони можуть бути наслідком помилок, які виникають під час гомологічної рекомбінації в мейозі через паліндромну структуру хромосоми. Ділянка фактора азооспермії (AZF) на довгому плечі чоловічої Y-хромосоми складається з трьох зон, що кодують гени, задіяні у сперматогенезі (AZFa, AZFb, AZFc). Сперматозоїди не були отримані за допомогою мікродиссекційної екстракції тестикулярної сперми (мікро-TESE) у чоловіків із повними мікрodelеціями AZFa, AZFb, AZFab або AZFabc. Чоловіки з ізольованими мікрodelеціями AZFc можуть мати або тяжку олігоспермію, або азооспермію [23]. У чоловіків з мікрodelеціями AZFc та азооспермією сперматозоїди можуть бути отримані методом мікро-TESE приблизно в 50% випадків [24].

Якщо сперматозоїди отримані, враховуючи ризик передачі мікрodelеції AZFc їхнім синам і, відповідно, їхнього можливого безпліддя, чоловіків слід консультувати щодо цих ризиків та обговорювати можливість проведення передімплантаційної генетичної діагностики у рамках ДРТ. Деякі пари можуть віддати перевагу вибору ембріонів жіночої статі для подальшої імплантації, щоб уникнути народження хлопчиків із вродженим безпліддям [25].

Попередні настанови AUA рекомендували проводити скринінг у чоловіків із концентрацією сперматозоїдів <5 млн/мл. Однак, зважаючи на рідкість мікрodelецій Y-хромосоми у чоловіків із концентрацією сперматозоїдів від 1 до 5 млн/мл, наразі експертна група радить проводити скринінг на мікрodelеції Y-хромосоми у чоловіків з азооспермією, які мають підозру на порушення утворення сперматозоїдів. Також скринінг слід проводити у чоловіків із тяжкою олігоспермією, коли концентрація сперматозоїдів становить <1 млн/мл.

Візуалізаційні методи обстеження

Лікарі не повинні регулярно виконувати ультразвукове дослідження (УЗД) калитки при початковому обстеженні чоловіків із безпліддям. (Експертна думка)

Рутинне проведення ультразвукової діагностики при підозрі на варикоцеле не рекомендоване, оскільки лікування непальпальних форм не покращує показники спермограми та рівень фертильності. На відміну від цього корекція пальпально-го варикоцеле сприяє покращенню якості сперми та підвищенню фертильності. УЗД калитки може бути виконано перед хірургічним втручанням для підтвердження наявності варикоцеле, а також після корекції для визначення успішності процедури у контексті спільного з пацієнтом прийняття рішень.

Продовження на стор. 18.

Р.Е. Бранніган¹, Л. Хермансон², Дж. Качмарек² та співавт.¹ Кафедра урології, Північно-Західний університет, Школа медицини Файнберга, м. Чикаго, Іллінойс, США² Дослідницький інститут екстреної медичної допомоги, м. Плімут-Мітінг, Пенсильванія, США

Оновлені дані щодо менеджменту чоловічого безпліддя

Рекомендації Американської урологічної асоціації та Американського товариства репродуктивної медицини 2024 року

Продовження. Початок на стор. 16.

Лікарі не повинні виконувати транс-ректальне УЗД (ТРУЗД) або МРТ органів малого таза як частину початкового обстеження чоловіка з безпліддям. Лікарі можуть рекомендувати ТРУЗД або МРТ органів малого таза у чоловіків із результатами спермограми, що вказують на можливу обструкцію еякуляторних проток (ОЕП) (тобто кисла, азооспермічна сперма з об'ємом <1,4 мл, нормальний рівень тестостерону, пальповані сім'явиносні протоки). (Експертна думка)

Для діагностики безпліддя обстеження органів малого таза має на меті визначити анатомію основних органів/структур, що беруть участь в еякуляції, включаючи передміхурову залозу, сім'яні міхурці, ампулу сім'явидної протоки та еякуляторні протоки [27]. ТРУЗД може бути корисним для виявлення обструкції дистального відділу генітального тракту, що призводить до обструктивної азооспермії або тяжкої олігозооспермії з дуже низькою рухливістю сперматозоїдів, як це спостерігається у чоловіків з ОЕП. МРТ органів малого таза зараз широко доступне і може надавати більш точну оцінку дилатації еякуляторних проток та сім'яних міхурців. Крім того, МРТ органів малого таза може виявити та охарактеризувати простатичні кісти, зокрема парамедіанні (тобто кісти еякуляторних проток) і серединні (тобто кісти мюллерової протоки та простатичної утрикули), які можуть спричинити обструкцію еякуляторної протоки. Лікар повинен підозрювати обструкцію дистального відділу генітального тракту у чоловіків, коли об'єм еякуляту малий (<1,4 мл), а сперма кисла (рН <7,0). Більшість цих чоловіків матимуть відсутність фруктози у спермі, хоча тестування на фруктозу є відносно ненадійним і не є необхідним, особливо у чоловіків із високим рівнем підозри (тобто якщо спермограма показує малий об'єм, кислотність, азооспермію або олігозооспермію з дуже низькою рухливістю сперматозоїдів). У таких чоловіків слід розглянути можливість проведення ТРУЗД або МРТ органів малого таза для оцінки анатомічних аномалій [28]. Інші аспекти еякуляту також слід враховувати. Нормальна сперма складається з рідин, що виділяються яєчками (близько 10%), простатою (близько 20%) і сім'яними міхурцями (близько 70%). Усі ці компоненти чутливі до андрогенів, тому чоловіки з дефіцитом тестостерону можуть мати малий об'єм сперми, і користь обстеження органів малого таза в таких випадках може бути низькою. Крім того, рідина сім'яних міхурців є лужною. Обструкція, що обмежує або запобігає надходженню секрету сім'яних міхурців, призведе до кислого середовища сперми (рН <7,0). У чоловіків із нормальним рН сперми малоймовірна наявність повної обструкції дистального відділу генітального тракту [18].

Вроджені аномалії також можуть впливати на нормальну анатомію генітального тракту. Мутації в гені CFTR можуть призводити до агенезії/атрезії сім'явиносних проток та сім'яних міхурців. У чоловіків із вродженою двобічною

відсутністю сім'явидних проток обстеження малого таза не сприяє діагностиці або лікуванню, тому його не слід проводити у цієї категорії чоловіків із безпліддям [18]. Окрім безпліддя, біль під час еякуляції також може бути причиною для проведення ТРУЗД або МРТ малого таза, оскільки діагностування обструкції може бути показанням до призначення лікування для полегшення симптоматики. У чоловіків із нормальною еякуляцією та об'ємом сперми результати ТРУЗД або МРТ малого таза зазвичай не змінять стратегію лікування від безпліддя. Таким чином, за відсутності симптомів (наприклад, біль під час еякуляції) або змін параметрів спермограми (наприклад, малий об'єм сперми з азооспермією та пальповані сім'явиносні протоки або малий об'єм сперми та значна астеноспермія) обстеження малого таза не має бути включено до діагностики безпліддя.

Забір сперми

У чоловіків із необструктивною азооспермією (НОА), які проходять процедуру забору сперми, клініцисти повинні виконувати мікро-TESE. (Помірна рекомендація; рівень доказовості C) Мікро-TESE передбачає широке розсічення tunica albuginea (тонка фіброзна оболонка) для візуалізації кількох ділянок тканини яєчка. Вибір ділянок здійснюється за центрифугальним принципом, паралельно до інтратестикулярних кровоносних судин, що забезпечує ретельний огляд майже всієї тканини яєчка при мінімальному ризику її деваскуляризації. Традиційна TESE була пов'язана зі зниженням рівня тестостерону в післяопераційному періоді, і багато чоловіків із НОА мають вихідний дефіцит тестостерону. Після мікро-TESE вплив на рівень тестостерону є менш вираженим, ніж при традиційній TESE, але дефіцит тестостерону, що потребує замісної терапії, становить ризик навіть після мікро-TESE [29]. У метааналізі опублікованих досліджень щодо чоловіків із НОА було виявлено, що мікро-TESE забезпечує успішний забір сперми в 1,5 рази частіше, ніж при немікрохірургічному заборі сперми з яєчка, а традиційна TESE є результативною в 2 рази частіше, ніж тестикулярна аспірація [30].

У чоловіків, які проходять хірургічний забір сперми під наглядом лікаря, ІКСІ може бути виконана як зі свіжою, так і з криоконсервованою спермою. (Умовна рекомендація; рівень доказовості C)

У чоловіків з обструктивною азооспермією зазвичай вдається отримати достатню кількість сперматозоїдів для криоконсервації з високою ймовірністю їх виживання для використання у ДРТ. Істотних відмінностей у показниках успішності ЕКЗ немає, тому отримання сперми та її криоконсервація можуть бути виконані для проведення ДРТ. Вибір між свіжою та криоконсервованою спермою часто залежить від уподобань ембріологічної лабораторії, яка співпрацює з хірургом.

У чоловіків з азооспермією, зумовленою обструкцією, які проходять

хірургічний забір сперми, лікарі можуть отримувати сперматозоїди як із яєчка, так і з придатка яєчка. (Умовна рекомендація; рівень доказовості C)

Хоча наявні дослідження мають низьку якість, показники запліднення, вагітності та живонародження були подібними для сперматозоїдів, отриманих із придатка та яєчка у чоловіків з азооспермією, спричиненою обструкцією [31]. Однак отримання сперматозоїдів із придатка слід уникати, якщо планується майбутня мікрохірургічна реконструкція (тобто вазовазостомія або епідидимовазостомія) через ризик утворення рубцевої тканини та подальшої обструкції [32].

Лікарі можуть розглянути можливість використання сперматозоїдів, узятих із яєчка, у чоловіків без азооспермії з підвищеним індексом фрагментації ДНК (ІФД) сперматозоїдів. (Клінічний принцип)

Використання сперматозоїдів, узятих із яєчка, у чоловіків без азооспермії з підвищеним ІФД є альтернативним варіантом лікування безпліддя [34]. Процедури забору сперматозоїдів із яєчка, такі як аспірація або екстракція, дають змогу отримати життєздатні сперматозоїди з нижчим ІФД, що потенційно підвищує ймовірність успішного застосування ДРТ [35].

Важливо, щоб урологи співпрацювали з репродуктологами-ендокринологами та ембріологами для визначення найбільш доцільної тактики відповідно до індивідуальних особливостей пацієнта та його уподобань. Для пар із підвищеним рівнем фрагментації ДНК сперматозоїдів також рекомендовано обговорити альтернативні варіанти лікування, такі як модифікація способу життя (зокрема, відмова від куріння), усунення варикоцеле та можливе використання мікрофлюїдної технології як методу обробки сперми [36].

Клініцисти можуть лікувати безпліддя, пов'язане з ретроградною еякуляцією, за допомогою симпатоміметиків (зокрема, із підлужуванням сечі й/або катетеризацією уретри), індукованої еякуляції або хірургічного забору сперми. (Експертна думка)

Часткова ретроградна еякуляція може співіснувати з частковою антеградною еякуляцією. Якщо антеградний зразок є достатнім для репродукції природним шляхом або з медичною допомогою, лікування може бути непотрібним [37]. Однак, якщо антеградний еякулят поганої якості, а значну ретроградну еякуляцію підтверджує постеякуляційний аналіз сечі, можуть бути рекомендовані різні методи лікування (наприклад, оральні симпатоміметики з підлужуванням сечі й/або введенням середовища для промивання сперми в сечовий міхур через уретральний катетер перед оргазмом, із подальшим вилученням сперми з міхура після оргазму). Індукована еякуляція та хірургічний забір сперми також є варіантами лікування у цьому випадку.

Обструктивна азооспермія, включаючи безпліддя після вазектомії

У чоловіків із безпліддям з ОЕП лікарі можуть розглянути трансуретральну

резекцію еякуляторних проток і/або хірургічний забір сперми. (Експертна думка)

ОЕП рідко зустрічається у чоловіків із безпліддям. Якщо діагноз підтверджений або підозрюється за результатами ТРУЗД чи МРТ органів малого таза, слід розглянути можливість лікування. Результати МРТ органів малого таза, які вказують на обструкцію, включають передньо-задній діаметр сім'яних міхурців >15 мм, діаметр еякуляторних проток (>2,3 мм) або розширення ампули сім'явидної протоки (>6 мм), а також кісти передміхурової залози (серединна простатична кіста або парамедіанна/еякуляторна кіста). Якщо аспірат сім'яних міхурців виявляє наявність сперматозоїдів у чоловіка з азооспермією, йому може бути запропонована трансуретральна резекція еякуляторних проток [18]. Метою хірургічного втручання є усунути обструкцію еякуляторних проток і, таким чином, дозволити спермі потрапити до еякуляту, який може бути використаний для природного зачаття, ВМІ або ДРТ.

Медичні та нутрацевтичні втручання для фертильності

Чоловіче безпліддя можна лікувати за допомогою ДРТ. (Експертна думка)

Лікування ЕКЗ вимагає більше ніж тижневої стимуляції яєчників, процедури для отримання ооцитів і внутрішньоматкової трансплантації ембріонів; кожен цикл зазвичай дає 37% показник живонародження на один ініційований цикл ЕКЗ [38]. Результати вагітності та живонародження тісно пов'язані з віком жінки, із поступовим зниженням шансів на досягнення позитивного результату (>35 років). Приблизно 12,5% усіх пологів супроводжуються народженням двійні, а додаткові вагітності можуть виникнути від одного циклу ЕКЗ, якщо є додаткові ембріони для криоконсервування [38]. У випадку гіпогонадотропного гіпогонадизму клініцисти повинні обстежити пацієнта, щоб визначити етіологію розладу та лікувати на основі діагнозу. (Клінічний принцип)

Екзогенна терапія тестостероном часто призначається пацієнтам з ідіопатичним гіпогонадотропним гіпогонадизмом (ІГГ), але це лікування інгібує внутрішньоаячкову продукцію тестостерону та пригнічує сперматогенез, тим самим погіршуючи фертильність [39]. Це поширена проблема серед підлітків з ІГГ, яких часто починають лікувати екзогенним тестостероном для індукції пубертату, але іноді пацієнти залишаються на цій терапії і в дорослому віці, у репродуктивному періоді життя [40]. Зазвичай першим препаратом для лікування ІГГ із метою відновлення продукції тестостерону та сперматогенезу є хоріонічний гонадотропін людини (ХГЛ). Ступінь відповіді корелює з розміром яєчок до початку лікування [41]. Початкова терапія проводиться за допомогою ін'єкцій ХГЛ (500-2500 МО 2-3 рази на тиждень), після чого, якщо це вказано, призначають ін'єкції ФСГ, коли рівень тестостерону нормалізується на фоні застосування ХГЛ. Введення гонадотропін-релізінг-гормону в пульсуючому режимі на даний момент у США та Європі не схвалено. Якщо медикаментозна терапія у чоловіка з ІГГ не супроводжується заплідненням, але виявлено сперму в еякуляті, рекомендовано направлення на ВМІ або ДРТ.

Чоловікам, які зацікавлені в поточному або майбутньому збереженні

фертильності, клініцисти не повинні призначати екзогенну терапію тестостероном. *(Клінічний принцип)*

Застосування екзогенного тестостерону забезпечує негативний зворотний зв'язок із гіпоталамусом і гіпофізом, що може призводити до пригнічення секреції гонадотропінів. Залежно від ступеня тестостерон-індукованого пригнічення сперматогенез може знижуватися чи припинятися повністю, що спричиняє оліго- або азооспермію [42]. Хоча в більшості чоловіків з азооспермією після припинення терапії тестостероном сперматозоїди з'являються в еякуляті, процес відновлення може бути тривалим (від кількох місяців до, у рідкісних випадках, кількох років) [43]. Тому екзогенна терапія тестостероном має бути виключена у чоловіків, які планують народження дітей найближчим часом. Для тих, хто планує батьківство в більш віддаленій перспективі, терапія тестостероном може бути запропонована, але пацієнта слід поінформувати про її супресивний вплив на сперматогенез і тривалість необхідного періоду для його відновлення після припинення лікування.

Клініцист має пояснити пацієнту, що користь від прийому добавок (наприклад, антиоксидантів або вітамінів) у лікуванні чоловічого безпліддя є сумнівною. Наявні дані є недостатніми для надання рекомендацій щодо конкретних засобів, які слід застосовувати з цією метою. *(Помірна рекомендація; рівень доказовості B)*

Клініцист може проінформувати пацієнта з НОА про недостатність даних щодо ефективності фармакологічної корекції селективними модуляторами естрогенних рецепторів, інгібіторами ароматази та гонадотропінами перед хірургічним втручанням. *(Умовна рекомендація; рівень доказовості C)*

У будь-якого пацієнта з НОА ідеальним підходом є оптимізація сперматогенезу, а отже, підвищення ймовірності отримання сперматозоїдів під час хірургічного забору сперми. Селективні модулятори естрогенних рецепторів, інгібітори ароматази та ХГЛ застосовуються поза зареєстрованими показаннями з метою оптимізації рівня чоловічих репродуктивних гормонів, щоб стимулювати виділення сперматозоїдів в еякулят або покращити показники хірургічного забору сперми. Утім лише частина пацієнтів є кандидатами на медикаментозну терапію на основі початкового гормонального обстеження, а дані щодо результатів лікування з використанням цих препаратів до операції обмежені [50].

Гонадотоксична терапія та збереження фертильності

Клініцисти повинні заохочувати чоловіків здавати сперму на зберігання, бажано кілька зразків, якщо це можливо, перед початком гонадотоксичної терапії або іншого лікування раку, яке може вплинути на фертильність у чоловіків. *(Експертна думка)*

Пацієнту слід запропонувати можливість, якщо це клінічно доцільно, зберегти сперму перед гонадотоксичною терапією. Це може передбачати надання кількох зразків еякуляту в андрологічну лабораторію протягом кількох днів. Кріоконсервація сперми також може бути здійснена за допомогою поштових наборів для збору зразків у ситуаціях, коли доступ до медичної допомоги обмежений. У разі якщо пацієнт не може еякулювати, можна розглянути електро-еякуляцію або TESE; для чоловіків, у яких в еякуляті немає життєздатних сперматозоїдів, TESE є прийнятним варіантом [51].

Клініцисти повинні інформувати чоловіків, які бажають зберегти фертильність, що у разі збереження азооспермії після гонадотоксичної терапії мікро-TESE є варіантом лікування. *(Сильна рекомендація; рівень доказовості B)*

Мікро-TESE стала основним методом у веденні пацієнтів із НОА, якщо остання не спричинена гонадотоксичною терапією. Залежно від ряду факторів рівень успішності забору сперматозоїдів при використанні мікрохірургічної TESE становить 40-60% [52, 53]. Хоча цей метод широко застосовується серед пацієнтів без онкологічних захворювань, досвід його призначення чоловікам, які зазнали впливу гонадотоксичної терапії, значно менший.

Систематичний огляд, проведений для розробки цієї настанови, виявив 7 досліджень, що оцінювали застосування хірургічного забору сперматозоїдів (4 традиційних TESE, 3 мікро-TESE) у чоловіків, які перенесли гонадотоксичну терапію [52-58]. Ці дослідження включали пацієнтів із різними типами онкологічних захворювань. Час, що минув між впливом гонадотоксичної терапії та процедурою забору сперматозоїдів, у середньому склав 11 років (діапазон – 5-19 років). Спроби забору сперматозоїдів зазвичай відкладають принаймні на два роки після хіміотерапії. Автори всіх 7 досліджень повідомили про рівень успішності забору сперматозоїдів, проте лише одне дослідження містило дані про частоту запліднення/живонародження.

Перспективи розвитку

Геномна революція дозволила значно покращити діагностичні можливості для визначення точних етіологічних чинників, супутніх захворювань, а можливо, і розробки медикаментозних методів лікування безпліддя у чоловіків, що сприятиме не лише їхній репродуктивній здатності, а й загальному здоров'ю. Вплив певних способів життя та поведінкових факторів залишається недостатньо вивченим. Наприклад, вейпінг і вживання канабісу широко поширені серед молодих людей, але їхній коротко- та довгостроковий вплив на репродуктивне здоров'я залишається нез'ясованим [59-62]. Ожиріння та метаболічний синдром можуть погіршувати чоловічу фертильність через низку патофізіологічних механізмів, однак здатність відновити репродуктивний потенціал завдяки зниженню ваги та покращенню метаболічного здоров'я вивчена недостатньо. Агоністи рецепторів глюкагоноподібного пептиду 1 демонструють високу ефективність у лікуванні ожиріння та цукрового діабету 2-го типу, проте їхній вплив на репродуктивне здоров'я поки що не визначений. Реалізація описаних вище наукових досягнень відбуватиметься поступово, однак зрештою вони перейдуть із лабораторних досліджень у клінічну практику, надаючи чоловічій популяції більше терапевтичних можливостей. Майбутнє виглядає багатобічним щодо покращення здоров'я та фертильності у чоловіків із безпліддям завдяки персоналізованій медицині та впровадженню новітніх технологій.

Реферативний огляд підготувала
Дарія Чорна

За матеріалами: Brannigan R.E., Hermanson L., Kaczmarek J. et al. Updates to Male Infertility: AUA/ASRM Guideline (2024). J Urol. 2024 Dec;212(6):789-799.

Здоров'я України

МЕДИЧНА ГАЗЕТА

Шановні читачі!

Оформити передплату на наші видання Ви можете

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

Для редакційної передплати на видання необхідно:

- перерахувати на наш розрахунковий рахунок необхідну суму в будь-якому відділенні банку. При оплаті в призначенні платежу вказати обране видання та термін передплати
- надіслати копію квитанції, яка підтверджує факт оплати визначеної кількості примірників
- надіслати адресу доставки в зручний для Вас спосіб:
 - поштою: «Видавничий дім «Здоров'я України», вул. Світлицького, 35, м. Київ, 04123
 - електронною поштою: podpiska@health-ua.com

«Медична газета «Здоров'я України XXI сторіччя»

Нове в медицині та медичній практиці

Передплатний індекс – **35272**

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

Вартість редакційної передплати:

- на 1 місяць – 432 грн
- на 3 місяці – 1256 грн
- на 6 місяців – 2492 грн
- на 12 місяців – 4964 грн

НАШІ РЕКВІЗИТИ:

ТОВ «РЕКЛАМНЕ АГЕНТСТВО «Здоров'я України»

04123, м. Київ, вул. Світлицького, 35. E-mail: podpiska@health-ua.com

ЄДРПОУ 39530644, UA633510050000026004629765000

АТ «УкрСиббанк», МФО 351005

Тематичні номери

«Медична газета «Здоров'я України».

Тематичний номер «Акушерство, гінекологія, репродуктологія»

Передплатний індекс – **89326**

Періодичність виходу – 5 разів на рік

Вартість передплати на рік – 1380 грн, на півріччя – 788 грн

«Медична газета «Здоров'я України».

Тематичний номер «Онкологія, гематологія, хіміотерапія»

Передплатний індекс – **37634**

Періодичність виходу – 7 разів на рік

Вартість передплати на рік – 1932 грн, на півріччя – 788 грн

«Медична газета «Здоров'я України».

Тематичний номер «Педіатрія»

Передплатний індекс – **37638**

Періодичність виходу – 5 разів на рік

Вартість передплати на рік – 1380 грн, на півріччя – 788 грн

«Медична газета «Здоров'я України».

Тематичний номер «Діабетологія, тиреоїдологія, метаболічні розлади»

Передплатний індекс – **37632**

Періодичність виходу – 4 рази на рік

Вартість передплати на рік – 1044 грн, на півріччя – 532 грн

«Медична газета «Здоров'я України».

Тематичний номер «Кардіологія, ревматологія, кардіохірургія»

Передплатний індекс – **37639**

Періодичність виходу – 6 разів на рік

Вартість передплати на рік – 1656 грн, на півріччя – 788 грн

НАШІ РЕКВІЗИТИ:

ТОВ «Тематичний проект «Здоров'я України 21 сторіччя»

04123, м. Київ, вул. Світлицького, 35.

E-mail: podpiska@health-ua.com

ЄДРПОУ 38419785, UA253510050000026007628853200

в АТ «УкрСиббанк», МФО 351005

«Медична газета «Здоров'я України».

Тематичний номер «Неврологія, психіатрія, психотерапія»

Передплатний індекс – **37633**

Періодичність виходу – 4 рази на рік

Вартість передплати на рік – 1044 грн, на півріччя – 532 грн

«Медична газета «Здоров'я України».

Тематичний номер «Пульмонологія, алергологія, риноларингологія»

Передплатний індекс – **37631**

Періодичність виходу – 4 рази на рік

Вартість передплати на рік – 1044 грн, на півріччя – 532 грн

«Медична газета «Здоров'я України».

Тематичний номер «Хірургія, ортопедія, травматологія, інтенсивна терапія»

Передплатний індекс – **49561**

Періодичність виходу – 5 разів на рік

Вартість передплати на рік – 1380 грн, на півріччя – 788 грн

«Медична газета «Здоров'я України».

Тематичний номер «Урологія, нефрологія, андрологія»

Передплатний індекс – **86683**

Періодичність виходу – 4 рази на рік

Вартість передплати на рік – 1044 грн, на півріччя – 532 грн

«Медична газета «Здоров'я України».

Тематичний номер «Гастроентерологія, гепатологія, колопроктологія»

Передплатний індекс – **37635**

Періодичність виходу – 4 рази на рік

Вартість передплати на рік – 1044 грн, на півріччя – 532 грн



НАША АДРЕСА:

«Видавничий дім «Здоров'я України»,

04123, м. Київ,

вул. Світлицького, 35

E-mail: podpiska@health-ua.com

www.health-ua.com



www.health-ua.com

Аванафіл — препарат нового покоління для ефективного і безпечного лікування еректильної дисфункції

Еректильна дисфункція (ЕД) — постійна чи рецидивуюча нездатність чоловіка досягати й/або підтримувати ерекцію, достатню для здійснення статевого акту, є поширеним захворюванням чоловічої репродуктивної системи з багатофакторною етіологією. Остання являє собою складну взаємодію між судинними, неврологічними, гормональними та психологічними факторами. Крім того, судинні аномалії кровопостачання статевого члена та пенільної еректильної тканини тісно пов'язані із серцево-судинними захворюваннями (ССЗ) та факторами їх ризику. У свою чергу, наявність кардіоваскулярних ризиків може ускладнювати корекцію ЕД і вимагати особливого підходу до лікування. Пероральні інгібітори фосфодіестерази 5-го типу (ФДЕ-5), з огляду на їхні високі профілі ефективності та безпеки, добру переносимість, зручність застосування та неінвазивність, є препаратами першої лінії для лікування ЕД. Зокрема, представник цієї групи нового покоління аванафіл має унікальні фармакологічні властивості, які сприяють мінімізації побічних ефектів і забезпечують швидкий початок дії та кращий комплаєнс.
Ключові слова: еректильна дисфункція, Міжнародний індекс еректильної функції, серцево-судинні захворювання, цукровий діабет, інгібітори фосфодіестерази 5-го типу, аванафіл.

Актуальність проблеми еректильної дисфункції

За різними оцінками, ЕД уражає до трьох чвертей світової чоловічої популяції [1]. Згідно з результатами нещодавнього епідеміологічного дослідження на базі восьми країн, загальна поширеність ЕД у чоловіків віком 40-70 років сягає 45,2% [2]. У США її частота становить 25,9 випадку на тисячу осіб, причому понад 70% чоловіків старше 70 років страждають на ЕД. Згідно з прогнозами, найближчим часом ЕД можуть діагностувати у понад 322 млн чоловіків у всьому світі [3].

Дослідження показали, що виникнення цієї дисфункції пов'язане з низкою супутніх захворювань і факторів ризику, зокрема старінням, курінням, ожирінням, зниженням рівня андрогенів, ССЗ, депресією, операціями на передміхуровій залозі та травмами статевого члена [4-6].

У систематичному огляді Raheem et al. (2017) зазначають, що ЕД є «сторожовим маркером» субклінічних ССЗ і судинної дисфункції [7]. У метааналізі ЕД було ідентифіковано як незалежний предиктор серцево-судинних подій [8]. Частота та тяжкість ЕД збільшуються з віком, а також за наявності кардіоваскулярних захворювань і цукрового діабету (ЦД). Епідеміологічні дослідження продемонстрували, що серед чоловіків з ЕД приблизно 40% мають артеріальну гіпертензію, 42% — гіперліпідемію, 20% — ЦД [2].

Через тісний зв'язок між ССЗ та ЕД чинні настанови Британського товариства сексуальної медицини рекомендують чоловікам, які звертаються по медичну допомогу з приводу ЕД, пройти ретельний скринінг і, за необхідності, лікування щодо кардіометаболічних факторів ризику [9]. Зокрема, скринінг молодих чоловіків із симптомами ЕД може допомогти виявити осіб із високим ризиком розвитку ССЗ [8].

ЕД спричиняє втрату працездатності та знижує якість життя, пов'язану із психічним і фізичним здоров'ям (за опитувальником HRQoL), порівняно з чоловіками без ЕД. Крім того, сексуальні партнерки чоловіків із цієї дисфункцією часто повідомляють про труднощі у стосунках, знижену сексуальну активність та сексуальне задоволення. Таким чином, тягар, пов'язаний із ЕД, негативно впливає на якість життя як чоловіків, так і жінок-партнерок [10].

Інгібітори ФДЕ-5 — препарати першої лінії терапії пацієнтів з ЕД

Незважаючи на наявність численних варіантів нехірургічного лікування пероральні інгібітори ФДЕ-5 слід пропонувати як терапію першої лінії пацієнтам з ЕД різної етіології та тяжкості за відсутності протипоказань [11]. Препарати даної групи є негідролізованими аналогами циклічного гуанозинмонофосфату (цГМФ), які протидіють деградації цього циклічного нуклеотиду шляхом конкурентного зв'язування з каталітичною ділянкою ФДЕ-5, посилюючи релаксацію еректильної тканини статевого члена за рахунок дії оксиду азоту та цГМФ. Важливо наголосити, що інгібітори ФДЕ-5 підсилюють природні еректильні механізми організму, тому нервові та психоемоційні стимули, які зазвичай необхідні для сексуального збудження, мають бути активовані, щоб препарати проявляли свою ефективність (Lakin M., Wood H., 2021).

Упродовж останніх десяти років значна кількість пацієнтів з ЕД залишалися незадоволеними цими лікарськими засобами через недостатній ефект або дискомфорт, спричинений побічними явищами. Ця обставина стала передумовою для розробки нових інгібіторів ФДЕ-5 із підвищеною селективністю до цього ферменту, швидшим початком дії, покращеною біодоступністю при пероральному прийомі та подовженою тривалістю дії. Зокрема,

аванафіл є високоселективним інгібітором ФДЕ-5 нового покоління, який відповідає усім зазначеним вимогам [12].

- До основних переваг аванафілу належать [13-15]:
- швидкий початок дії, у результаті чого ефект настає протягом 15-30 хв після прийому, що може бути важливим у чоловіків, які потребують швидкого результату;
 - завдяки коротшому періоду напіввиведення зменшується ризик накопичення діючої речовини в організмі, що може бути актуальним у хворих на ССЗ;
 - аванафіл порівняно з іншими інгібіторами ФДЕ-5 має менше ризиків взаємодії з іншими лікарськими засобами, такими як нітрати, що робить його більш безпечним вибором у хворих кардіологічного профілю;
 - порівняно з іншими препаратами цієї групи прийом аванафілу характеризується меншою кількістю побічних ефектів, у тому числі гемодинамічних, що може бути перевагою в осіб з обтяженим кардіологічним анамнезом.

У таблиці представлено порівняльні характеристики основних інгібіторів ФДЕ-5, схвалених Управлінням із санітарного контролю за якістю харчових продуктів і медикаментів США (FDA) для лікування ЕД.

Досвід застосування аванафілу в когорті пацієнтів, які погано піддаються лікуванню

Особливим викликом для клініцистів є призначення оптимального лікування ЕД у когорті пацієнтів, які погано піддаються лікуванню (difficult-to-treat populations), включаючи хворих на ЦД, артеріальну гіпертензію, після радикальної простатектомії, а також із потребою у тривалому прийомі медикаментів.

У багатоцентровому рандомізованому подвійному сліпому дослідженні [16] встановлено, що пероральний інгібітор ФДЕ-5 аванафіл (100 мг або 200 мг) ефективно купірував як легку, так і тяжку ЕД у чоловіків із ЦД. Після терапії аванафілом у пацієнтів спостерігалось значне підвищення відсотка спроб, які приводили до успішного статевого акту (модифікований профіль статевих контактів [Sexual Encounter Profile] SEP 3) та вагінального проникнення (SEP 2), а також покращення оцінки домену ЕД за опитувальником Міжнародного індексу еректильної функції (IIEF-EF) порівняно з плацебо. Ефект після лікування аванафілом стабільно зберігався на 4-, 8- та 12-му тижнях спостереження. При цьому він був більш вираженим у чоловіків із більшою тривалістю ЕД (60 місяців).

В окремому аналізі вчені оцінювали показники успіху в різних часових інтервалах від прийому дози до спроби статевого акту, починаючи від ≤ 15 хв до > 6 годин. У результаті в кожному досліджуваному інтервалі чоловіки групи прийому аванафілу мали більшу частку успішних спроб статевого акту (SEP 3), успішного вагінального проникнення (SEP 2) та були більш задоволені сексуальним досвідом, ніж пацієнти у групі плацебо. Щодо схвалених на даний час інгібіторів ФДЕ-5, включаючи аванафіл, інструкція для застосування зазвичай рекомендує прийом препарату щонайменше за 30-60 хв до початку статевої активності. Однак результати цього дослідження свідчать про те, що аванафіл діє вже через 15 хв після прийому, що узгоджується з його фармакокінетичним профілем.

Ефективність і безпечність тривалої терапії аванафілом була підтверджена у 52-тижневому відкритому розширеному дослідженні за участю чоловіків із легкою, помірною та тяжкою ЕД, у тому числі із ЦД [17]. Згідно з отриманими результатами, аванафіл у дозі 100 мг або 200 мг виражено покращував еректильну функцію зі збереженням клінічного ефекту до 52 тижнів. Дані також свідчать, що у деяких чоловіків, у яких не вдалося досягти задовільної відповіді на лікування аванафілом 100 мг, прийом препарату в дозі 200 мг міг сприяти її покращенню (як у діабетиків, так і в осіб без ЦД). Автори довели, що аванафіл загалом добре переноситься при застосуванні тривалістю > 52 тижнів. Хороша переносимість при тривалому використанні, виражене поліпшення статевої функції в поєднанні зі швидким початком дії вказують на те, що аванафіл є препаратом першого вибору для лікування ЕД від легкого до тяжкого ступеня у режимі «за потреби».

Відомо, що ЕД часто є наслідком лікування раку передміхурової залози. За даними досліджень, понад половина чоловіків, які перенесли двобічну нервозберігаючу радикальну простатектомію, повідомляли про імпотенцію через ≥ 18 міс після операції [18].

Автори подвійного сліпого плацебо-контрольованого дослідження з паралельними групами ІІІ фази за участю чоловіків віком від 18 до 70 років із ЕД в анамнезі протягом ≥ 6 міс після двобічної нервозберігаючої радикальної простатектомії [19] продемонстрували, що лікування аванафілом у дозі 100 мг і 200 мг ефективно покращувало їхню еректильну функцію та добре переносилося. Швидкість настання ефекту аванафілу в обох дозах була високою, і для всіх часових інтервалів від прийому препарату до спроби статевого акту (від ≤ 15 до > 360 хв) обидві групи аванафілу мали більшу частку успішних або задовільних відповідей порівняно з плацебо. Отже, отримані результати свідчать про швидкий початок дії та стійку тривалість ефекту, при цьому всі бажані ефекти досягалися при застосуванні аванафілу в обох дозуваннях. Беручи до уваги те, що пацієнти з ЕД після простатектомії можуть не відповідати на терапію інгібіторами ФДЕ-5 більшою мірою, ніж чоловіки без оперативного втручання на передміхуровій залозі, аванафіл пропонує їм варіант перорального лікування з клінічно доведеною значущою ефективністю.

Таблиця. Інгібітори ФДЕ-5 для лікування ЕД					
Препарат	Медіана T_{max} , хв	Період напіввиведення, год	Вплив їжі на абсорбцію	Схема застосування	Побічні ефекти
Аванафіл	30-45	5-10	Ні	За потреби	Зниження артеріального тиску, головний біль, припливи (12-16%), закладеність носа (2-4%), шлунковий рефлюкс, нудота (5-7%), припізм (дуже рідко), біль у ногах і сідницях (варденафіл, тадалафіл)
Силденафіл	60	3-5	Так (і жа з високим вмістом жирів)	За потреби	
Варденафіл	60	4-5	Так (і жа з високим вмістом жирів)	За потреби	
Тадалафіл	120	17,5	Ні	Щоденно або у вихідні	

Примітка. T_{max} — час досягнення максимальної концентрації у сироватці крові.

Також було виконано дослідження з подвійним сліпим перехресним дизайном, у якому оцінювалися гемодинамічні ефекти одночасного застосування аванафілу з нітрогліцерином [20]. Усього 106 здорових чоловіків віком 30–60 років рандомно отримували плацебо, 200 мг аванафілу або 100 мг силденафілу під час окремих візитів. Крім того, їм вимірювали систолічний артеріальний тиск (САТ) і частоту серцевих скорочень (ЧСС). При застосуванні за 12 годин до нітрату аванафіл не мав значного впливу на САТ та ЧСС. Клінічно значуще зниження САТ (на ≥ 30 мм рт. ст.) спостерігалось в 11 чоловіків групи плацебо, у 14 – аванафілу та у 28 – силденафілу. Автори дійшли висновку, що порівняно з силденафілом, одночасне застосування аванафілу та нітрогліцерину супроводжувалося меншими змінами САТ та ЧСС, меншою тривалістю лікарської взаємодії та меншою кількістю випадків клінічно значущої гіпотензії. Отже, аванафіл може бути кращим препаратом для пацієнтів із ЕД та обтяженим кардіологічним анамнезом, що вимагає прийому нітратів.

Сучасна доказова база щодо високих профілів ефективності та безпеки аванафілу

Згідно з результатами новітніх систематичних оглядів, метааналізів, а також досліджень реальної клінічної практики, аванафіл із моменту виходу на фармацевтичний ринок США (2012) та Європи (2013) накопичив потужну доказову базу високої ефективності та безпеки в лікуванні ЕД. Так, у багатоцентровому клінічному дослідженні III фази [21] підтверджено, що після 12-тижневої терапії аванафілом у дозах 100 мг і 200 мг середнє покращення показників ПЕФ-ЕФ було більш вираженим порівняно з групою плацебо ($p < 0,05$). Середнє покращення модифікованих профілів статевих контактів SEP 2 від вихідного рівня до 12-го тижня в групах плацебо, прийому аванафілу 100 мг і 200 мг відповідно становило 5,4; 22,3 і 22,1%; SEP 3 – 22,7; 42,6 і 38,1%.

Примітно, що лікування аванафілом чоловіків віком ≥ 40 років та осіб із легкою й помірною ЕД, які раніше не отримували лікування з цього приводу і не мали ЦД, продемонструвало покращення змін показників ПЕФ-ЕФ порівняно групою плацебо ($p < 0,05$). Завдяки фармакокінетичним характеристикам і високій селективності аванафіл загалом добре переносився. Комплаєнс був відмінним, з низьким рівнем припинення лікування ($< 3\%$), що не було пов'язано з прийомом аванафілу. Частота побічних явищ, що виникали під час лікування, у групах аванафілу (100 мг і 200 мг) суттєво не відрізнялася від плацебо ($p > 0,05$). Загалом, не спостерігалось значних змін артеріального тиску після застосування аванафілу порівняно з плацебо.

У ході багатоцентрового рандомізованого подвійного сліпого клінічного дослідження були виявлені певні переваги аванафілу над одним із найбільш відомих інгібіторів ФДЕ-5 першого покоління – силденафілом [22]. Аванафіл перевершував силденафіл у покращенні показників ПЕФ-ЕФ після 12 тижнів лікування пацієнтів з ЕД. Автори довели, що аванафіл не поступається/перевершує силденафіл також за іншими параметрами ефективності, включаючи відсоток спроб успішного вагінального проникнення та успішного статевого акту (модифіковані профілі SEP 1, SEP 2 і SEP 3). Крім того, аванафіл перевершував силденафіл за відсотком доз, які привели до ерекції протягом < 15 хв, що додатково підтверджує його

швидший порівняно із силденафілом початок дії ($> 84\%$ доз аванафілу проти 28% доз силденафілу).

За даними систематичного огляду та метааналізу рандомізованих контрольованих досліджень [23], при застосуванні аванафілу спостерігалися значні покращення показників ПЕФ-ЕФ порівняно з групою плацебо. Крім того, лікування аванафілом у дозах як 100 мг, так і 200 мг продемонструвало виражене купірування ЕД порівняно з плацебо за показниками SEP 2 і SEP 3. Хоча прийом аванафілу був більш імовірно пов'язаний із виникненням побічних ефектів порівняно з групою плацебо, вони загалом були легкими та добре переносилися.

Нещодавно було проведено перше дослідження реальної клінічної практики з вивчення ефективності та безпечності аванафілу в пацієнтів з ЕД із використанням валідованих опитувальників для оцінки еректильної функції та задоволеності терапією (Опитувальники щодо сексуального здоров'я чоловіків [ОСЗЧ] та задоволеності лікуванням еректильної дисфункції [ОЗЛЕД]) [24]. Середній вік пацієнтів становив $54,6 \pm 11,9$ року. Майже половина (46,6%) хворих мали теперішній або колишній статус курця. Багато учасників мали супутні захворювання, найпоширенішими з яких були гіпогонадизм (40,7%), дисліпідемія (36,8%), артеріальна гіпертензія (31,6%) і ЦД (20,9%); у 27,0% пацієнтів була наявна передчасна еякуляція. На фоні лікування аванафілом середній загальний бал за ОСЗЧ значно збільшився – із $10,2 \pm 5,6$ на початковому етапі до $17,5 \pm 6,2$. Підвищення загального бала за ОСЗЧ на > 4 було досягнуто у 71,4% пацієнтів, при цьому на фоні прийому аванафілу еректильна функція нормалізувалася у 33,1% чоловіків. У результаті лікування аванафілом середні бали за 11 пунктами анкети ОЗЛЕД, оцінені за 5-бальною шкалою, становили від 3,50 (запитання 2: «Наскільки результат лікування відповідає очікуванням?») до 4,24 (запитання 3: «Яка ймовірність продовження лікування?»). Середній бал за індексом даного опитувальника склав $77,22 \pm 15,91$, а рівень задоволеності пацієнтів лікуванням аванафілом сягав 87,5%. Учені встановили, що молодший вік, менша окружність талії та нижчий рівень ліпопротеїдів низької щільності були пов'язані з більшою успішністю лікування аванафілом. У 41,1% чоловіків спостерігалось ≥ 1 побічного ефекту від лікування, однак усі вони були легкими й не впливали на повсякденне життя пацієнтів. Таким чином, у щоденній клінічній практиці аванафіл продемонстрував хорошу ефективність і безпеку лікування ЕД, а також високу задоволеність терапією.

На фармацевтичному ринку України єдиним представником молекули аванафілу є препарат Аваналав (виробництво АТ «Київський вітамінний завод»), 1 таблетка якого містить 50 мг або 100 мг аванафілу. Рекомендована доза становить 100 мг, яку приймають за 15–30 хв до сексуальної активності. Препарат характеризується унікальними фармакокінетичними властивостями, що забезпечують швидкий початок та оптимальну тривалість дії, високий профіль безпеки (низький відсоток гемодинамічних побічних реакцій, низький ризик міжлікарської взаємодії). Крім того, Аваналав має різні варіанти дозування та кількості таблеток в упаковці, що дозволяє задовільнити потреби пацієнтів й обрати найбільш зручну схему прийому.

Література

- Kessler A., Sollie S., Challacombe B., Briggs K., Van Hemelrijck M. (2019) The global prevalence of erectile dysfunction: a review. *BJU International*. Vol. 124, no. 4, p. 587–599.
- Goldstein I., Goren A., Li W.W., Tang W.Y., Hassan T.A. (2020) Epidemiology update of erectile dysfunction in eight countries with high burden. *Sexual Medicine Reviews*. Vol. 8, no. 1, p. 48–58.
- Kitaw T.A., Abate B.B., Tilahun B.D. et al. The global burden of erectile dysfunction and its associated risk factors in diabetic patients: an umbrella reviews. *BMC Public Health* 24, 2816 (2024). <https://doi.org/10.1186/s12889-024-20300-7>.
- Zekele M., Hailu D., Daka D. (2021) Erectile dysfunction and associated factors among diabetic patients at, hawassa, southern, Ethiopia. *BMC Endocr Disord* 21(1):139. doi: 10.1186/s12902-021-00807-5.
- Bauer S.R., Breyer B.N., Stampfer M.J., Rimm E.B., Giovannucci E.L., Kenfield S.A. (2020) Association of diet with erectile dysfunction among men in the health professionals follow-up study. *JAMA Netw Open* 3(11): e2021701. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2020.21701.
- Liu Q., Zhang Y., Wang J., Li S., Cheng Y., Guo J. et al. (2018) Erectile dysfunction and depression: A systematic review and meta-analysis. *J Sex Med* 15(8):1073–82. doi: 10.1016/j.jsxm.2018.05.016.
- Raheem O. A., Su J.J., Wilson J.R., Hsieh T.-C. (2017) The association of erectile dysfunction and cardiovascular disease: a systematic critical review. *American Journal of Men's Health*. Vol. 11, no. 3, p. 552–563.
- Zhao B., Hong Z., Wei Y., Yu D., Xu J., Zhang W. (2019) Erectile dysfunction predicts cardiovascular events as an independent risk factor: a systematic review and meta-analysis. *Archives of Sexual Medicine*, Vol. 16, no. 7, p. 1005–1017.
- Hackett G., Kirby M., Wylie K. et al. British society for sexual medicine guidelines on the management of erectile dysfunction in men-2017. *The Journal of Sexual Medicine*. 2018;15(4):430–457. doi: 10.1016/j.jsxm.2018.01.023.
- Elterman D.S., Bhattacharyya S.K., Mafilios M., Woodward E., Nitschelm K., Burnett A.L. The quality of life and economic burden of erectile dysfunction. *Research and Reports in Urology*. 2021;13:79–86. doi: 10.2147/rru.s283097.
- Montague D.K., Jarow J.P., Broderick G.A. et al. Erectile Dysfunction Guideline Update Panel. Chapter 1: The management of Erectile dysfunction: An AUA update. *J Urol* 2005; 174:230–239.
- Kedia G.T., Uckert S., Assadi-Pour F., Kuczyk M.A., Albrecht K. Avanafil for the treatment of erectile dysfunction: initial data and clinical key properties. *Ther Adv Urol*. 2013 Feb;5(1):35–41. doi: 10.1177/1756287212466282.
- Johnson R.A. & Miller J. K. (2024). Advancements in Avanafil: Clinical Outcomes and New Applications. *Urology Research and Practice*, 40(2), 134–143. doi: 10.1007/s12053-024-09842-7.
- Smith P.J. & Thompson B.J. (2024). Avanafil in the Treatment of Erectile Dysfunction: Recent Advances and Clinical Outcomes. *Urology Journal*, 22(4), 315–324. doi: 10.1016/j.urology.2024.02.014.
- Miller D.T. & Cohen L.J. (2024). Comparative Efficacy of Avanafil and Other PDE5 Inhibitors: A 2024 Update. *Journal of Sexual Medicine*, 21(3), 415–425. doi: 10.1016/j.jsxm.2024.03.008.
- Goldstein I., Jones L.A., Belkoff L.H., Karlin G.S., Bowden C.H., Peterson C.A., Trask B.A., Day W.W. Avanafil for the treatment of erectile dysfunction: a multicenter, randomized, double-blind study in men with diabetes mellitus. *Mayo Clin Proc*. 2012 Sep;87(9):843–52. doi: 10.1016/j.mayocp.2012.06.016.
- Belkoff L.H., McCullough A., Goldstein I., Jones L., Bowden C.H., DiDonato K., Trask B., Day W.W. An open-label, long-term evaluation of the safety, efficacy and tolerability of avanafil in male patients with mild to severe erectile dysfunction. *Int J Clin Pract*. 2013 Apr;67(4):333–41. doi: 10.1111/ijcp.12065.
- Stanford J.L., Feng Z., Hamilton A.S. et al. Urinary and sexual function after radical prostatectomy for clinically localized prostate cancer: the Prostate Cancer Outcomes Study. *JAMA* 2000; 283:354.
- Mulhall J.P., Burnett A.L., Wang R., McVary K.T., Moul J.W., Bowden C.H., DiDonato K., Shih W., Day W.W. A phase 3, placebo controlled study of the safety and efficacy of avanafil for the treatment of erectile dysfunction after nerve sparing radical prostatectomy. *J Urol*. 2013 Jun;189(6):2229–36. doi: 10.1016/j.juro.2012.11.177.
- Nehra A., Swearingen D., Dietrich J., Peterson C. (2006) Hemodynamic effects of co-administration of avanafil and glyceryl trinitrate. *J Sex Med* 3(Suppl. 1): 49.
- Jiang H., Lin H., Li F., Dai Y., Zhang X., Jiang T., Deng J. Efficacy and Safety of Avanafil in Chinese Subjects With Erectile Dysfunction: A Multi-Center, Randomized, Double-Blinded, Placebo-Controlled Phase III Clinical Trial. *Sex Med*. 2021 Jun;9(3):100337. doi: 10.1016/j.esxm.2021.100337.
- Kumar M., Pathade A.D., Gupta S.V., Goyal S., Rath D., Thakre M., Sanmukhani J., Mittal R. Efficacy and safety of avanafil as compared with sildenafil in the treatment of erectile dysfunction: A randomized, double blind, multicenter clinical trial. *Int J Urol*. 2022 Apr;29(4):351–359. doi: 10.1111/iju.14785.
- Warli S.M., Steven S., Kadar D.D., Prapiska F.F., Siregar G.P. The Efficacy and Safety of Avanafil During a Treatment of Male Erectile Dysfunction: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Ther Clin Risk Manag*. 2023 Jul 18;19:629–644. doi: 10.2147/TCRM.S419408.
- Tsai P.J., Hung S.Y., Lee T.H., Jiann B.P. A real-world pilot study assessing treatment satisfaction with avanafil in patients with erectile dysfunction. *Sex Med*. 2024 Feb 7;12(1): qfae001. doi: 10.1093/sexmed/qfae001.

Підготувала **Марина Малей**  



Для покращення еректильної функції

Перший Аванafil в Україні!

Аваналав®

4 таблетки по 50 мг
для покращення еректильної функції

Аваналав®

4 таблетки по 100 мг (mg)
для покращення еректильної функції

Аваналав®

4 таблетки по 100 мг (mg)
для покращення еректильної функції

КІЇВСЬКИЙ ВІТАМІННИЙ ЗАВОД
Якісно без компромісів!

РД МДЗ України №04/17453/18/01, 04/17453/19/02 від 11.09.2018.
Інформація щодо лікування: Завжди використовуйте препарат тільки після консультації з лікарем. Для покращення результатів лікування рекомендується уникати вживання алкоголю та жирної їди. Не вживайте препарат одночасно з іншими препаратами, що впливають на еректильну функцію, зоклад, іншими препаратами, що впливають на кров'яний тиск, зоклад, з препаратами, що впливають на серцево-судинну систему. Не вживайте препарат одночасно з іншими препаратами, що впливають на еректильну функцію, зоклад, з препаратами, що впливають на кров'яний тиск, зоклад, з препаратами, що впливають на серцево-судинну систему. Не вживайте препарат одночасно з іншими препаратами, що впливають на еректильну функцію, зоклад, з препаратами, що впливають на кров'яний тиск, зоклад, з препаратами, що впливають на серцево-судинну систему.

Уродинамічні дослідження у хворих на доброякісну гіперплазію передміхурової залози

У статті описано уродинамічні дослідження, які виконують у пацієнтів із доброякісною гіперплазією передміхурової залози (ДГПЗ) із метою визначення в них обструктивного сечовипускання, функціонального стану детрузора та виключення нейрогенної дисфункції нижніх сечових шляхів (НДНСШ). Ці методи дозволяють встановити стадію ДГПЗ й обрати відповідний вид лікування пацієнта.

Ключові слова: уродинамічні дослідження, доброякісна гіперплазія передміхурової залози, симптоми нижніх сечових шляхів, нейрогенна дисфункція нижніх сечових шляхів, гіперактивний сечовий міхур, урофлоуметрія, визначення залишкової сечі, цистометрія.

Термін уродинамічні дослідження (УД) був уперше запропонований у 1953 році американським урологом D.M. Davis, який займався вивченням фаз наповнення та спорожнення сечового міхура [13, 14]. Термін «urodynamic studies» був визначений Міжнародним товариством з утримання сечі (ICS) 1988 року «як оцінювання функції чи дисфункції нижніх сечових шляхів відповідним методом» [16]. УД дозволяють встановити функціональний стан сечового міхура та сфінктерного апарату уретри за допомогою вимірювання відповідних фізіологічних параметрів. УД мають велике значення у хворих на ДГПЗ при обструкції шийки сечового міхура гіперплазованими вузлами простати. Виявлення ступеня обструктивного сечовипускання за допомогою УД дає можливість урологу вибрати відповідний метод лікування – консервативний чи хірургічний. Крім того, УД дозволяють встановити функціональний стан детрузора (гіперактивний, гіпоактивний, аконтрактивний сечовий міхур), що також впливає на вибір тактики лікування.

Урологи користуються тристадійною класифікацією ДГПЗ за F. Guyon (1881), яка базується на функціональному стані сечового міхура [3, 8, 13]:

- I стадія ДГПЗ – компенсації – характеризується відсутністю залишкової сечі після сечовипускання (<50 мл);
- II стадія – субкомпенсації – відзначається наявність залишкової сечі після сечовипускання >50 мл;
- III стадія – декомпенсації – характеризується гіпоконтрактивністю детрузора, парадоксальною затримкою сечі (ішурією), розширенням верхніх сечових шляхів та хронічною нирковою недостатністю (ХНН).

ICS (2023) [24] та Європейська асоціація урології (EAU, 2024) [19, 20] дають наступні визначення обструкції шийки сечового міхура та порушенням функції детрузора.

Обструкція шийки сечового міхура (інфравезикальна обструкція) – загальний термін обструктивного сечовипускання, який характеризується підвищенням детрузорного тиску (P_{det}) та зменшенням потоку сечі (flow rate). Визначають при цистометрії спорожнення.

Гіпоконтрактивність детрузора (гіпоактивність детрузора) – зменшення сили скорочення детрузора та його тривалості, які призводять до тривалого скорочення сечового міхура й/або неможливості повністю спорожнити сечовий міхур протягом звичного часу сечовипускання. Визначають при цистометрії спорожнення.

Аконтрактивність детрузора – відсутність скорочень детрузора при УД.

Гіперактивність детрузора – характеризується мимовільними скороченнями детрузора у фазу наповнення сечового

міхура, які можуть бути спонтанними або спровокованими. Гіперактивність детрузора зазвичай асоціюється із синдромом гіперактивного сечового міхура (ГАСМ). За наявності неврологічного захворювання гіперактивність детрузора називають *нейрогенною*, за відсутності – *ідіопатичною*. Визначають при цистометрії наповнення.

УД мають ключове значення в обстеженні хворих із НДНСШ, оскільки дозволяють визначити не лише функціональний стан сечового міхура та сфінктерного апарату уретри, а й їхню дисфункцію – детрузорно-сфінктерну диссинергію (ДСД) [7, 18, 25, 30-32]. НДНСШ є дисфункцією нижніх сечових шляхів, які виникають у результаті підтвердженого порушення іннервації. У разі ДСД спорожнення сечового міхура (скорочення детрузора) виникає одночасно з мимовільними скороченнями послизованих м'язів уретри й/або парауретральних (промежинних) м'язів. ДСД призводить до підвищення тиску в сечовому міхурі, міхурово-сечовідних (мискових) рефлексів сечі, розширення верхніх сечових шляхів і ниркової недостатності. НДНСШ зустрічаються у 1,6% чоловіків віком від 15 до 64 років, можуть мати місце й у хворих на ДГПЗ.

НДНСШ мають подібну до ДГПЗ клінічну картину, тому в пацієнтів цієї категорії хірургічні втручання з приводу ДГПЗ можуть бути неефективними [13]. Нейрогенна гіперактивність детрузора виникає при інсульті, хворобі Паркінсона, пухлинах та травмах спинного мозку, розсіяному склерозі, деменції. Нейрогенна гіпоконтрактивність детрузора (гіпоактивність детрузора) має місце при цукровому діабеті (діабетична цистопатія), операціях на органах таза, після променевої терапії, при ураженнях сакрального відділу спинного мозку (розсіяний склероз, спинномозкова грижа, стеноз каналу хребців, порушення спинномозкового кровообігу та ін.). З цих причин при опитуванні та огляді хворого на ДГПЗ необхідно встановити або виключити зазначені патології, направити на консультацію до невропатолога. Необхідно пам'ятати, що симптоми ДГПЗ (симптоми нижніх сечових шляхів – СНСШ) зумовлені порушенням накопичувальної (резервуарної) та спорожнюючої (евакуаторної) функцій сечового міхура і можуть зустрічатися у хворих з іншою інфравезикальною обструкцією (стриктури уретри, рак передміхурової залози, стороннє тіло сечового міхура та ін.), при інфекційних процесах у нижніх сечових шляхах та передміхуровій залозі, пухлинах сечового міхура, камені в дистальному відділі сечоводу та ін. [9,

19, 26-28]. Ця патологія також має бути виключена урологом.

У 2012 році у м. Фукуока (Японія) відбулась Міжнародна консультація з приводу СНСШ у чоловіків із публікацією матеріалів у 2013 році [28]. Автори розділили тести діагностики СНСШ на ґрунті ДГПЗ у чоловіків на основні та спеціалізовані, рекомендовані та необов'язкові (рис. 1, 2). До рекомендованих тестів відносять урофлоуметрію (УФМ), визначення кількості залишкової сечі та дослідження «тиск/потік».

Згідно з рекомендаціями EAU (2024) [19], УД застосовують перед хірургічним втручанням у наступних випадках:

- вік чоловіка <50 років або >80 років;
- наявність залишкової сечі >300 мл;
- максимальна об'ємна швидкість потоку сечі (Q_{max}) >15 мл/с;
- неврологічні захворювання в анамнезі;
- перенесені радикальні втручання на органах таза;
- попереднє безуспішне інвазивне втручання на нижніх сечових шляхах;
- пацієнти із двобічним гідронефрозом;
- об'єм сечі при однократному сечовипусканні становить ≤150 мл.

У хворих на ДГПЗ планово виконують вимірювання залишкової сечі при абдомінальній ультрасонографії сечового міхура, УФМ (визначення Q_{max}) та дослідження «тиск/потік» при



В.І. Горовий

цистометрії спорожнення. Перші два дослідження є неінвазивними. Експерти EAU (2024) [19] визначили два ступеня рекомендацій щодо УФМ у діагностиці ДГПЗ: слабкий – для початкового обстеження хворого із СНСШ та сильний – перед медикаментозним або інвазивним лікуванням.

У пацієнтів із симптомами ГАСМ виконують цистометрію наповнення для виявлення гіперактивності детрузора, у нейроурологічних хворих із СНСШ – комплексне (багатоканальне) уродинамічне, а краще – відеоуродинамічне дослідження [7, 15, 20, 24, 30-32].

УФМ (urou [грец.] – сеча; flow [англ.] – потік, струмінь; metro [грец.] – вимірювати) – метод неінвазивного дослідження уродинаміки, який полягає у прямій графічній реєстрації об'ємної швидкості потоку сечі під час сечовипускання, що сумарно відображає функціональний стан детрузора (тонус, скоротлива здатність) та прохідність (резистентність) уретри [5, 6, 10-12, 14, 26]. УФМ об'єктивно оцінює акт сечовипускання та



Рис. 1. Основні та спеціалізовані тести діагностики СНСШ на фоні ДГПЗ [28]



Рис. 2. Вимірювання залишкової сечі за допомогою портативного ультразвукового апарату (а) та абдомінального ультразвукового датчика (б)

орієнтовно – резервуарну й евакуаторну функції сечового міхура. За допомогою УФМ графічно реєструють кількість виділеної сечі за одиницю часу [11]. УФМ – неінвазивне, просте, інформативне, легко документоване моніторингове скринінгове дослідження, яке не вимагає матеріальних, фізичних та часових затрат і може бути корисним для медико-соціальної експертизи [12]. До 60% італійських амбулаторних урологів використовують УФМ у своїй рутинній практиці [12]. УФМ уперше була запропонована Е. Rehfish (1897), перша серйозна клінічна робота із застосуванням цього дослідження виконана W.M. Drake (1948), а перший електронний урофлоуметр був сконструйований В. Von Garrelts (1956) [11, 12].

Сечовипускання складається з комбінації скорочення сечового міхура та розслаблення шийки міхура й уретри, що забезпечує швидке та повне спорожнення міхура. Швидкість потоку сечі визначається тиском детрузора та опором уретри. УФМ – єдиний неінвазивний уродинамічний метод визначення активності детрузора та опору уретри у фазу спорожнення сечового міхура, а тому є цінним скринінговим інструментом для оцінки прохідності (пропускної здатності) нижніх сечових шляхів, особливо у хворих на ДГПЗ.

Дія сучасних урофлоуметрів заснована на різних фізичних принципах: ваговому, ємнісному або ротаційному перетворювачу потоку сечі. В Україні налагоджено випуск сертифікованого вітчизняного урофлоуметра «Потік-К» (м. Дніпро), який застосовують у багатьох клініках [4, 5]. Урофлоуметр складається з воронки, по якій сеча надходить у накопичувальний резервуар, та перетворювача (рис. 3, 4). Дослідження виконують у момент звичного позиву до сечовипускання, в окремій кімнаті й за відсутності медперсоналу.

При УФМ оцінюють наступні параметри (рис. 5):

- $Q_{\max}$ – максимальне виділення сечі за одиницю часу;
- час сечовипускання (T_{void}) – проміжок часу, протягом якого відбувається сечовипускання (без урахування проміжків його переривання);
- час досягнення максимального потоку сечі ($TQ_{\max}$) – проміжок часу від початку сечовипускання до досягнення максимальної об'ємної швидкості потоку сечі;
- середня об'ємна швидкість потоку сечі (Q_{ave}) – середнє значення об'ємної швидкості потоку сечі або відношення об'єму виділеної сечі до часу сечовипускання;
- об'єм сечовипускання (V_{uga}) – об'єм сечі (без урахування залишкової), виділеної під час сечовипускання;
- характер кривої урофлоуметрограми.

У чоловіків нормальним вважають сечовипускання об'ємом ≥ 150 мл із $Q_{\max} \geq 15$ мл/с, при цьому урофлоуметрична крива має «дзвоникоподібний» вигляд. Інфравезикальну обструкцію у чоловіків виявляють у 70-90% випадків при $Q_{\max} < 10$ мл/с, сумнівним вважається результат при $Q_{\max} > 10$ мл/с, але < 15 мл/с [4, 5, 11, 12, 21, 23].

Більшість урологів вважають, що УФМ має виконуватись у кожному урологічному кабінеті для оцінки ефективності різних методів лікування ДГПЗ. Зниження $Q_{\max}$ у пацієнта за наявності великої кількості залишкової сечі свідчить про обструкцію шийки сечового міхура, як правило, у результаті ДГПЗ (рис. 6). Зниження $Q_{\max}$ за відсутності значної

кількості залишкової сечі вказує на зниження скоротливої здатності (контрактильності) детрузора, що має місце при його нейрогенному ураженні, цукровому діабеті та ін.

УФМ дає змогу оцінити інтенсивність потоку сечі, не даючи чіткої відповіді на головне запитання: зменшення пропускної здатності уретри пов'язане зі зменшенням просвіту (обструкцією) уретри

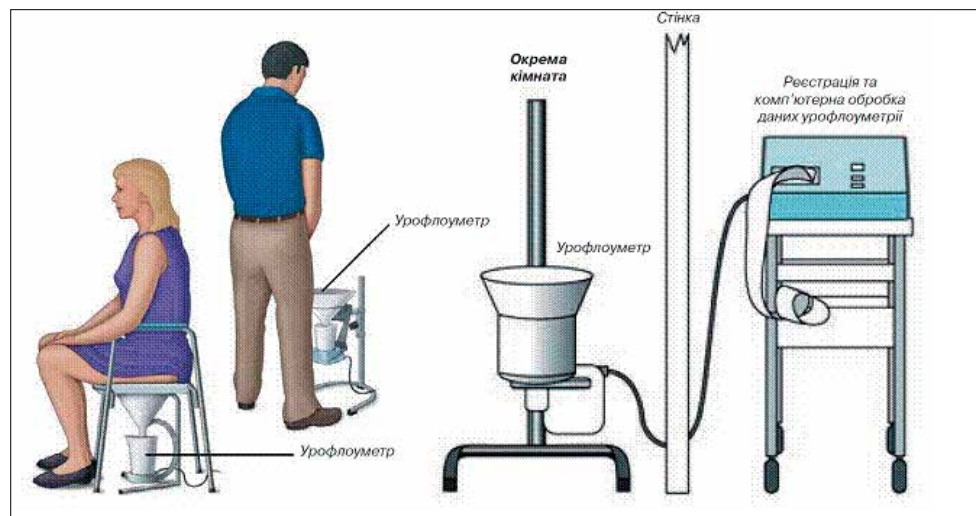


Рис. 3. Проведення УФМ у жінок та чоловіків



Рис. 4. Урофлоуметр «Потік-К» з оснащенням та програмним забезпеченням

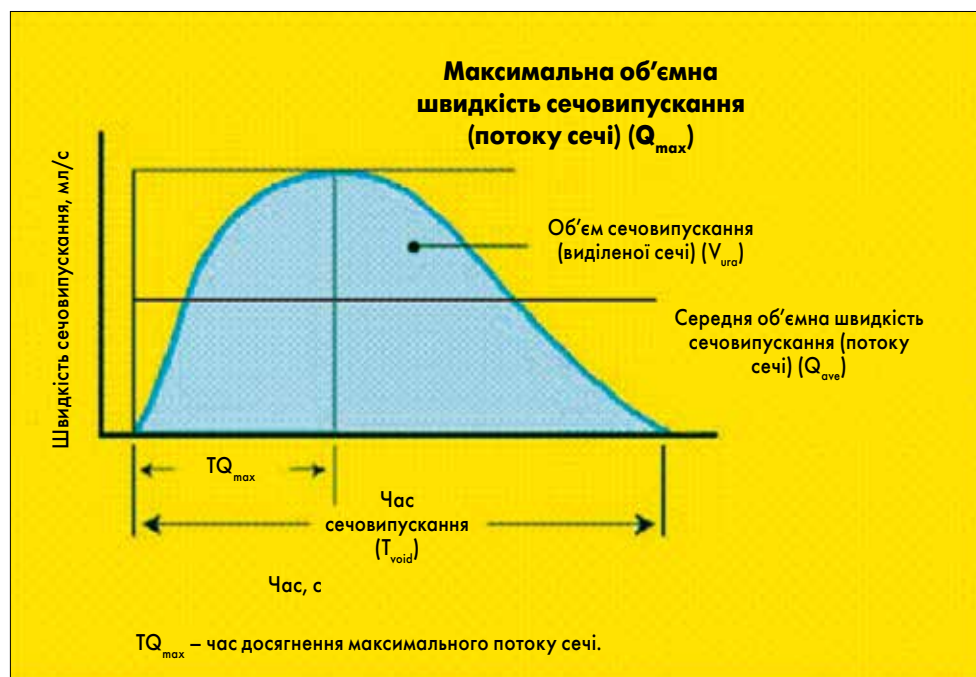


Рис. 5. Нормальний («дзвоникоподібний») вигляд урофлоуметричної кривої та її параметри [13]

чи пригніченням скоротливої здатності м'яза, що виштовхує сечу (детрузора). У таких випадках застосовують інвазивне УД – цистометрію спорожнення, при якій досліджують детрузорний тиск (P_{det}) під час сечовипускання та швидкість потоку сечі (Flow та його основний показник $Q_{\max}$) (дослідження «тиск/потік» при цистометрії спорожнення) (рис. 7, 8).

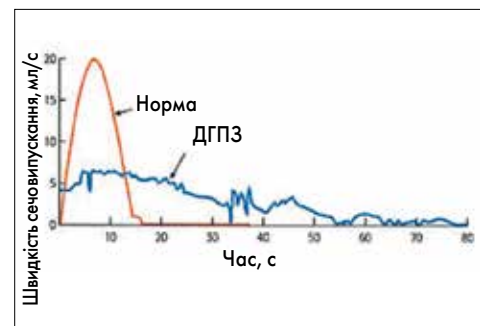


Рис. 6. Урофлоуметрична крива в нормі та за наявності ДГПЗ [3, 13]

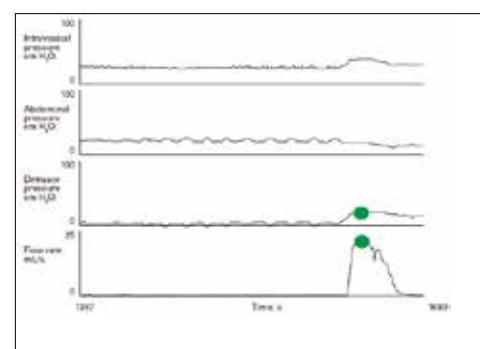


Рис. 7. Дослідження «тиск/потік» при цистометрії спорожнення в нормі: потік сечі високий ($Q_{\max} \sim 20$ мл/с) за низького P_{det} (~ 20 см вод. ст.) [28]. Зеленим колом позначено P_{det} при $Q_{\max}$

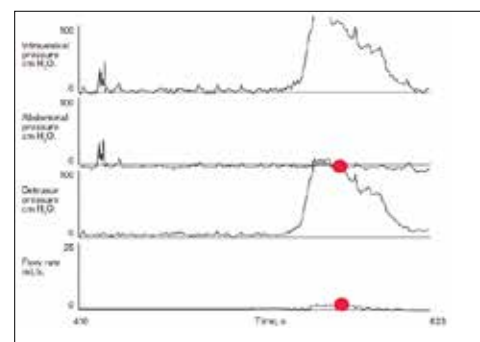


Рис. 8. Дослідження «тиск/потік» при цистометрії спорожнення в пацієнта із ДГПЗ та обструктивним сечовипусканням: потік сечі низький ($Q_{\max} \sim 4$ мл/с) за високого P_{det} (~ 100 см вод. ст.) [28]. Червоним колом позначено P_{det} при $Q_{\max}$

Цистометрія (цистометрографія, CMG) – дослідження співвідношення тиску/об'єму сечового міхура при наповненні, за допомогою якого визначають його активність, еластичність, чутливість та ємність. Зміни внутрішньоміхурового тиску у фазу наповнення та спорожнення сечового міхура відстежують за графіком одноканальної цистометрії (рис. 9). Здорова людина відчуває перше відчуття наповнення сечового міхура (FS – перше відчуття) при введенні 90-150 мл розчину; перший позив до сечовипускання (FD – перше бажання), при якому можливо відстрочити сечовипускання – при введенні 200-400 мл розчину; сильний позив (SD) – нестримний, який неможливо відстрочити – при введенні 400-600 мл розчину [7, 14, 26]. У нормі внутрішньоміхуровий тиск не перевищує 10-12 см вод. ст.; сечовипускання в нормі виникає при тиску ≤ 30 -40 см вод. ст.; біль при наповненні сечового міхура та при сечовипусканні відсутній.

Продовження на стор. 24.

Уродинамічні дослідження у хворих на доброякісну гіперплазію передміхурової залози

Продовження. Початок на стор. 22.

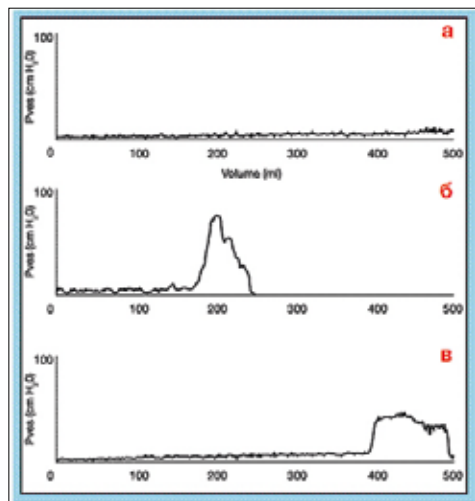


Рис. 9. Цистометрограма в нормі (а), фазова (б) і термінальна (в) гіперактивність детрузора при виконанні одноканальної цистометрії [14]

Цистометрія наповнення є найбільш важливим уродинамічним тестом, який визначає гіперактивність детрузора (при цьому наповнення сечового міхура проводять із постійною швидкістю – зазвичай 40–60 мл/хв). Якщо у хворого із симптомами ГАСМ (ургентність, полакіурія, ноктурія, імперативне нетримання сечі) при цистометрії наповнення не виявляють гіперактивності детрузора, то такий стан розцінюють як ГАСМ без гіперактивності детрузора. Якщо в такого пацієнта при цистометрії наповнення діагностують підвищену чутливість детрузора (зниження показників FS, FD і SD), то такий сечовий міхур називають гіперчутливим [7].

Розрізняють одно- та багатоканальну цистометрію. При одноканальній цистометрії (рис. 10) у сечовий міхур через уретру вводять катетер для наповнення міхура і поряд встановлюють катетер із датчиком для вимірювання внутрішньоміхурового тиску (P_{ves}). Сучасні одноканальні уродинамічні системи передбачають введення в сечовий міхур лише одного катетера з датчиком, за допомогою якого одночасно наповнюють міхур стерильним розчином і вимірюють P_{ves} . Недоліком цистометрії є неможливість вимірювання P_{det} . Тиск у міхурі складається із суми двох тисків: $P_{ves} = P_{det} + P_{abd}$ (де P_{abd} – навколomіхуровий тиск, або тиск у черевній порожнині). P_{det} складається з пасивних та активних сил стінки міхура. Пасивні сили утворені еластичністю тканин стінки, активні – скороченням м'язових волокон детрузора та їхнім тонусом. Тому при одноканальній цистометрії складно

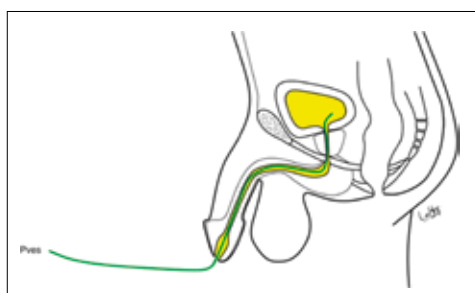


Рис. 10. Одноканальна цистометрія у чоловіка для вимірювання лише внутрішньоміхурового тиску (P_{ves}) [14]

встановити причину підвищення P_{ves} : через підвищення P_{det} (спонтанні підвищення P_{det} мають місце при ГАСМ) або ж через підвищення P_{abd} . Показники P_{ves} і P_{det} є однаковими у тому випадку, коли $P_{abd} = 0$, тобто хворий при одноканальній цистометрії має знаходитися в положенні лежачи за відсутності провокаційних проб (натужування, кашель). Останні ведуть до підвищення P_{abd} , а також можуть спровокувати підвищення P_{det} , який неможливо виявити одноканальною цистометрією. Спонтанні підвищення P_{ves} у фазу наповнення (фазові скорочення детрузора) і/або наприкінці наповнення сечового міхура (термінальні скорочення детрузора) за відсутності провокаційних проб при одноканальній цистометрії свідчать про гіперактивність детрузора (див. рис. 9).

Методом субтракційної цистометрії (рис. 11) одночасно вимірюють тиск у сечовому міхурі та черевній порожнині (другий катетер із датчиком розміщують у прямій кишці), при цьому уродинамічна система автоматично вимірює P_{det} за різницею P_{ves} та P_{abd} . Спонтанні підвищення P_{det} у фазу наповнення сечового міхура й/або наприкінці наповнення свідчать про гіперактивність детрузора та ГАСМ у чоловіка (рис. 12).

Недоліком субтракційної цистометрії є неможливість одночасного вимірювання внутрішньоуретрального тиску (P_{ure}), що важливо в діагностиці нетримання сечі на фоні ДСД у хворих із НДНСШ. У нормі підвищення P_{ves} не призводить до нетримання сечі, оскільки P_{ure} завжди перевищує P_{ves} . При ДСД має місце зниження P_{ure} з підвищенням P_{ves} , що і проявляється нетриманням сечі. Крім того, у хворих із НДНСШ

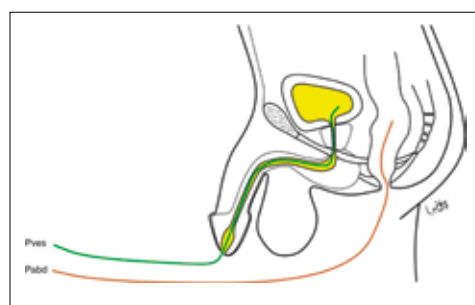


Рис. 11. Субтракційна цистометрія: вимірювання внутрішньоміхурового (P_{ves}), внутрішньочеревного (P_{abd}) і детрузорного (P_{det}) тиску за різницею P_{ves} та P_{abd} [14]

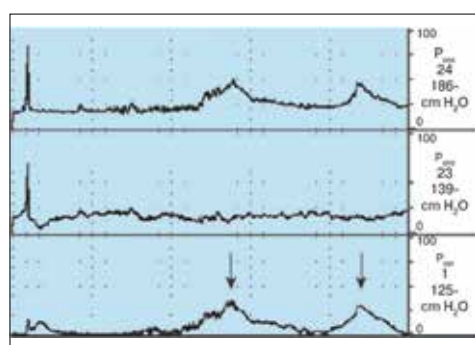


Рис. 12. Фазова гіперактивність детрузора (позначена стрілками) за даними субтракційної цистометрії у пацієнта з ГАСМ (підвищення P_{ves} зумовлено мимовільними скороченнями детрузора у фазу наповнення сечового міхура) [7]

при сечовипусканні (із підвищенням P_{ves} за рахунок P_{det}) має місце підвищення P_{ure} , що сприяє обструктивному сечовипусканню, підвищенню P_{ves} , розвитку міхурово-сечовідних рефлюксів, проникненню інфекції в нирки, підвищенню внутрішньоміхурового тиску й, як наслідок, розвитку уретерогідронефрозу та ниркової недостатності.

Саме багатоканальне (комплексне) УД (рис. 13) дозволяє виміряти P_{ves} , P_{abd} , P_{det} і додатково P_{ure} , затульний тиск уретри (P_{urp}) (визначають як різницю між P_{ure} та P_{ves}), а також виконати цистометрію спорожнення (дослідження «тиск/потік»), електроміографію (ЕМГ) м'язів тазового дна та сфінктерного апарату уретри. Спеціальні датчики вимірюють одночасно тиск у сечовому міхурі, детрузорний (тиск у сечовому міхурі мінус тиск у прямій кишці), внутрішньочеревний (датчик розміщують у прямій кишці) та внутрішньоуретральний тиск.

При цистометрії спорожнення (дослідження «тиск/потік») пацієнт спорожнює сечовий міхур у положенні стоячи (жінки – сидячи), при цьому оцінюють

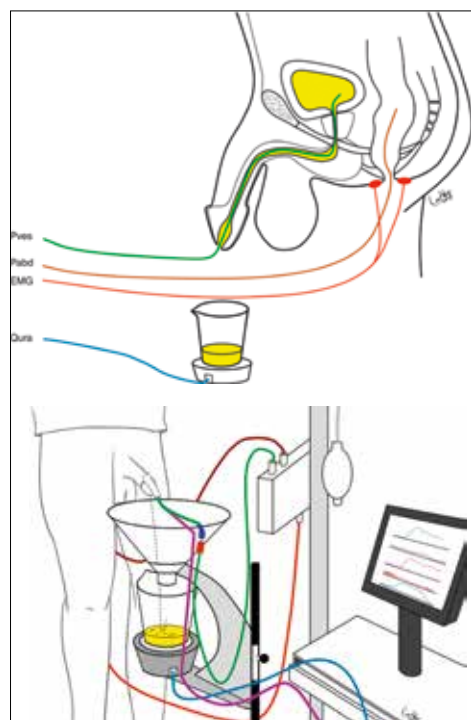


Рис. 13. Схема виконання комплексного (багатоканального) УД у чоловіків (а, б) [26]: визначення внутрішньоміхурового тиску (P_{ves}); внутрішньочеревного тиску (P_{abd}); ЕМГ – електроміографія м'язів тазового дна; Q_{ura} – потік сечі

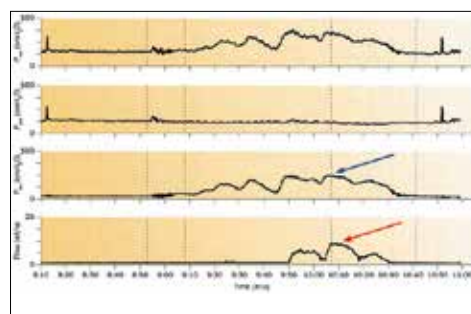


Рис. 14. Багатоканальне УД у чоловіка із ДГПЗ та обструктивним сечовипусканням, яке включає дослідження «тиск/потік» при цистометрії спорожнення: має місце зниження $Q_{max} < 10$ мл/с за даними УФМ (позначено червоною стрілкою) при збереженому $P_{det} (> 50$ мм вод. ст.) (позначено синьою стрілкою) [13]

параметри УФМ та одночасно тиск у міхурі (а також P_{det} як різницю між P_{ves} та P_{abd}) під час сечовипускання (рис. 14). Даний метод дозволяє виявити обструкцію уретри та шийки сечового міхура у хворих на ДГПЗ. У разі обструкції уретри та шийки сечового міхура відмічають низьку $Q_{max} (< 15$ мл/с) при високому $P_{det} (> 50$ см вод. ст.); у разі зниження активності детрузора (нейрогенний гіпоактивний сечовий міхур, ураження сечового міхура при цукровому діабеті) – низьку Q_{max} та низький P_{det} . Контракційність, або скоротливу здатність, детрузора визначають за величиною детрузорного тиску (P_{det}), який обчислюють за різницею P_{ves} (датчик заводять через уретру в сечовий міхур) та P_{abd} (датчик заводять у прямі кишки). У пацієнтів із ДГПЗ зазвичай P_{det} знаходиться в межах норми, а зниження Q_{max} зумовлено обструкцією уретри гіперплазованими вузлами простати. У хворих із нейрогенним гіпоактивним сечовим міхуром та СНСШ зниження Q_{max} зумовлено зниженням P_{det} , що свідчить про ураження м'яза, який виштовхує сечу. За таких умов хірургічне втручання на простаті (трансуретральна резекція простати [ТУРП], простатектомія) не показане, оскільки операція не дасть можливості усунути СНСШ у хворого.

У пацієнтів із ДГПЗ II–III стадії (іншою інфравезикальною обструкцією – склерозом простати, стриктурою уретри та шийки сечового міхура) та тривалою інфравезикальною обструкцією може мати місце зниження потоку сечі та P_{det} (гіпоконтракційність детрузора), і саме цей стан діагностують за даними багатоканального УД. Багатоканальне (комплексне) УД, яке включає дослідження «тиск/потік» при цистометрії спорожнення, показано пацієнтам віком < 50 та > 80 років, при об'ємі сечовипускання за даними УФМ < 150 мл, об'ємі залишкової сечі > 300 мл, підозрі на нейрогенну дисфункцію сечового міхура, неефективності попереднього втручання на простаті, а також при двобічному гідронефрозі.

Міжнародне товариство з вивчення утримання сечі (ICS, 2023) [24], Міжнародна консультація з нетримання сечі (ICI, 2017) [7] та Європейська асоціація урології (EAU, 2024) [20] рекомендують у хворих із НДНСШ застосовувати багатоканальне відеоуродинамічне дослідження, яке дозволяє візуально встановити ДСД та інші анатомо-функціональні зміни сечового міхура (дивертикул, баштоподібний сечовий міхур та ін.) (рис. 15). За наявності НДНСШ ДСД проявляється скороченням детрузора при сечовипусканні та сфінктерного апарату уретри (а не розслабленням його), що призводить до підвищення тиску в сечовому міхурі, до міхурово-сечовідних рефлюксів, двобічного уретерогідронефрозу та розвитку ХНН (рис. 16). НДНСШ може мати місце у хворого на ДГПЗ, що вимагатиме проведення багатоканального відеоуродинамічного дослідження [17] (рис. 17).

Для визначення обструктивного (у тому числі й при ДГПЗ) та необструктивного (при гіпоконтракційності детрузора) сечовипускання використовують індекс обструкції шийки сечового міхура (BOOI – bladder outlet obstruction index), який визначають як різницю між P_{det} при максимальному потоку сечі (Q_{max}) та подвоєною Q_{max} ($BOOI = P_{det} Q_{max} - 2 Q_{max}$) (рис. 18) [3, 13, 15]. Якщо індекс BOOI становить > 40 , визначають

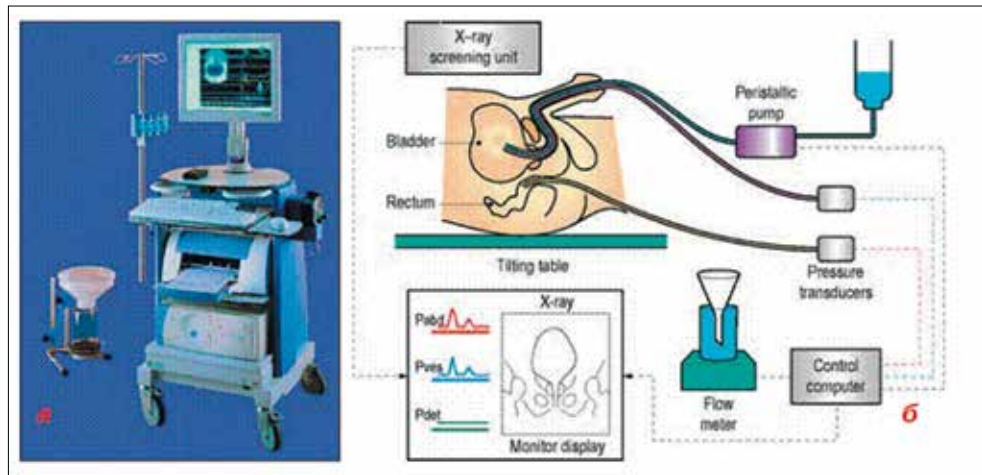


Рис. 15. Уродинамічна система для багатоканального уродинамічного та відеоуродинамічного дослідження, яке включає також дослідження «тиск/потік» при цистометрії спорожнення (а); схематичне зображення багатоканального відеоуродинамічного дослідження в чоловіка з цистометрією спорожнення, візуалізацією сечового міхура та його шийки (б) [7]

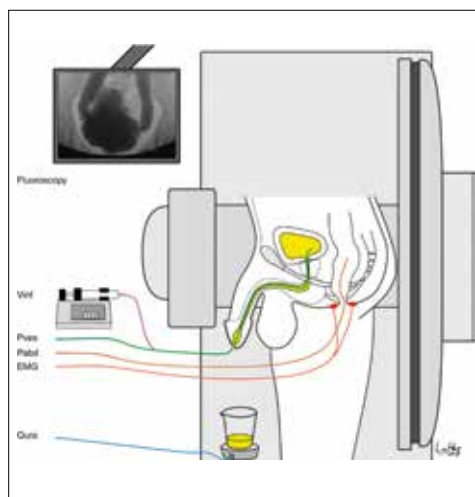


Рис. 16. Схематичне зображення багатоканального відеоуродинамічного дослідження в чоловіка із НДНСШ: відмічається баштоподібний сечовий міхур та двобічні міхурово-сечовідні рефлюкси. V_{inf} — об'єм стерильної рідини, уведеної в сечовий міхур [26]

обструктивний тип сечовипускання; якщо $BOOI < 20$ — необструктивний. Індекс обструкції шийки сечового міхура від 20 до 40 має подвійне (сумнівне) значення. Для визначення тону (активності, контрактильності) детрузора застосовують індекс контрактильності детрузора (BCI — bladder contractility index), який обчислюють за формулою: $BCI = P_{det} Q_{max} + 5 Q_{max}$. При $BCI > 150$ встановлюють гіперактивність детрузора; при $BCI 100-150$ — нормальну контрактильність; при $BCI < 100$ — гіпоконтрактильність.

У практиці уролога дослідження «тиск/потік» при цистометрії спорожнення має велике значення для вибору методу дренування сечового міхура при черезміхуровій простатектомії: за об'єму залишкової сечі до операції > 500 мл, низьких значень Q_{max} (< 15 мл/с) та P_{det} (< 50 см вод. ст.) простатектомію потрібно

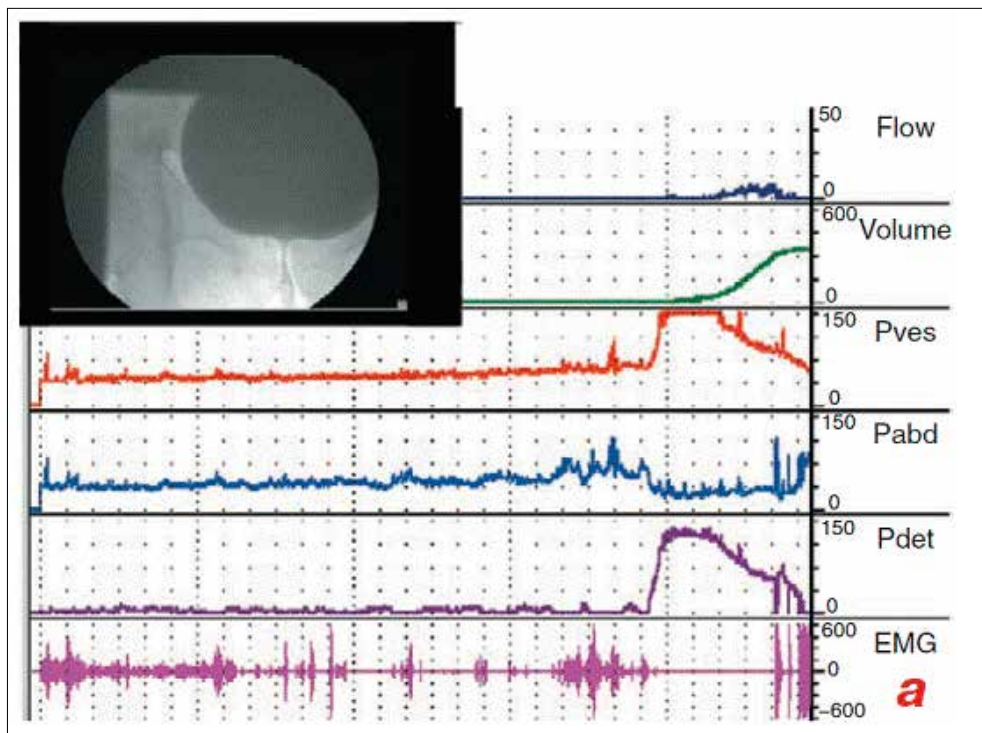


Рис. 17. Багатоканальне відеоуродинамічне дослідження у хворого із ДГПЗ та СНСШ: має місце зниження $Q_{max} < 10$ мл/с (див. Flow) і гіперактивність детрузора ($P_{det} \sim 140$ см вод. ст.). На мікційній цистограмі шийка сечового міхура закрита та припіднята за рахунок гіперплазованих вузлів простати [121]

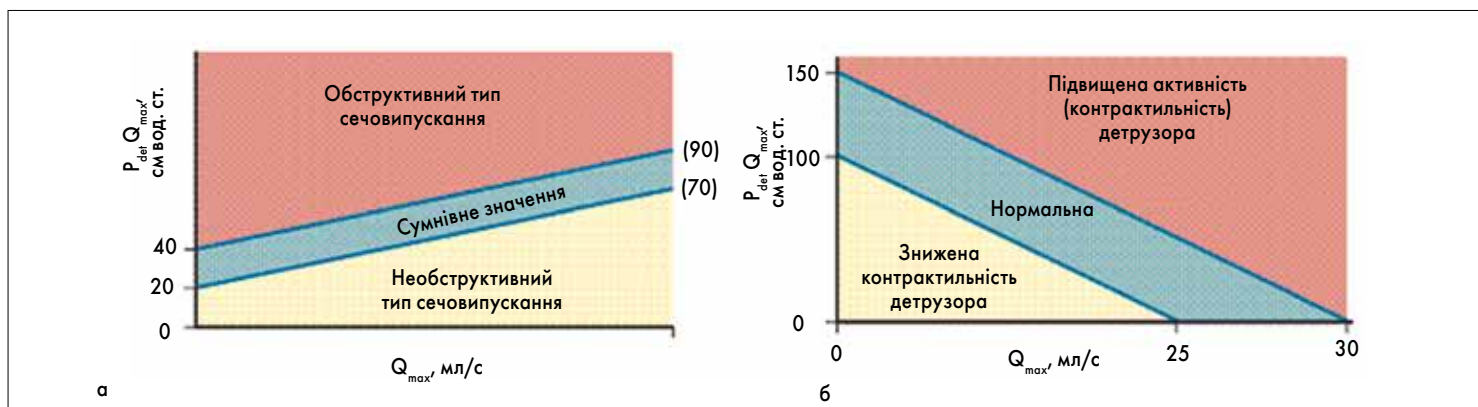


Рис. 18. Номограма індексу обструкції шийки сечового міхура (BOOI) (а) та індексу контрактильності детрузора (BCI) (б) [3, 13]

закінчувати надлобковим дренуванням сечового міхура для профілактики ускладнень (запальних процесів у сечових органах, затримки сечі після простатектомії) через гіпоконтрактильність детрузора; при низькій Q_{max} (< 15 мл/с) та нормальному P_{det} (> 50 см вод. ст.) простатектомію можливо закінчити зашиванням сечового міхура наглухо.

При залобковій та трансцервікальній простатектомії травма (розсічення) детрузора відсутня, а тому відновлення контрактильності після усунення обструкції (видалення гіперплазованих вузлів простати) відбувається швидше, ніж при черезміхуровій простатектомії. Хворого та родичів необхідно попередити (за об'єму залишкової сечі до операції > 500 мл, низьких Q_{max} і P_{det}) про можливу затримку сечі після операції та необхідність встановлення уретрального катетера Фолея на певний час (1-3 тижні). Купірування обструкції у таких хворих не усуває знижену контрактильність детрузора, а гіпоконтрактильність може мати місце у хворих на ДГПЗ II стадії без порушення уродинаміки верхніх сечових шляхів та ХНН. За даними EAU (2024), близько 11-40% хворих із СНСШ на фоні ДГПЗ мають гіпоактивність детрузора [19].

Ще одне прикладне значення має багатоканальне УД у пацієнта із ДГПЗ — визначення ізометричного детрузорного тиску (P_{iso}) [26, 29], який обчислюють під час механічного стоп-тесту: при сечовипусканні (дослідження «тиск/потік» при цистометрії спорожнення) у середині акту перетискають статевий член для припинення сечовипускання та визначають максимальне значення P_{det} у цей момент, що і є ізометричним детрузорним тиском (P_{iso}). Далі визначають детрузорний резерв за різницею між P_{iso} та $P_{det} Q_{max}$. У разі детрузорного резерву < 20 хворому необхідно пропонувати оперативне лікування (ТУРП або відкриту простатектомію); за $P_{iso} > 20$ см вод. ст. та наявності у пацієнта супутніх захворювань і виникнення (у майбутньому) гострої затримки сечі — можливе проведення спроби сечовипускання після видалення уретрального катетера (спроба сечовипускання без катетера) у поєднанні з прийомом α -адреноблокатора у зв'язку зі збереженою контрактильністю детрузора. Необхідно пам'ятати, що будь-яке УД не може бути заміною вираженого рішення професійного уролога, але зможе змінити його у складних та сумнівних випадках [11].

Дослідження «тиск/потік» при цистометрії спорожнення є інвазивним УД із введенням у сечовий міхур уретрального катетера, а тому компанія SRS Medical у 2007 році запропонувала неінвазивне дослідження «тиск/потік» з використанням апарата UroCuff CT 3000 без введення в сечовий міхур уретрального катетера (рис. 19-22) [26, 29]. За допомогою

UroCuff CT 3000 проводять диференціальну діагностику між обструкцією шийки сечового міхура на фоні ДГПЗ та гіпоконтрактильністю детрузора. Це дає можливість більш чітко встановити причини СНСШ та відібрати хворих для хірургічного втручання. Для цього на статевий член накладають спеціальну манжету UroCuff, на промежину та передню стінку живота — електроди, які під'єднують до апарата. Пацієнта з наповненим сечовим міхуром просять мочитися, при цьому поступово наповнюють манжету повітрям, що призводить спочатку до зменшення, а потім до зупинки акту сечовипускання. Далі повітря з манжети випускають і просять пацієнта знову мочитися. Акт сечовипускання зупиняють декілька разів для запису результатів і спорожнення сечового міхура. За допомогою портативного УЗД-апарата визначають залишкову сечу. За допомогою спеціальних номограм визначають у хворого тип сечовипускання (обструктивний чи необструктивний) та показання до хірургічного втручання.



Рис. 19. Дослідження «тиск/потік» за допомогою апарата UroCuff CT 3000 (SRS Medical)

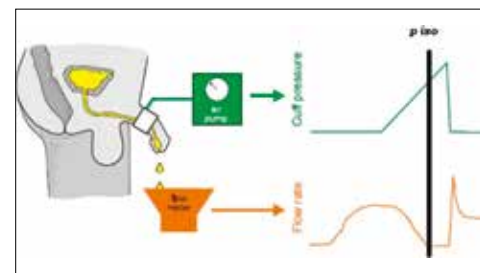


Рис. 20. Схема дослідження «тиск/потік» за допомогою апарата UroCuff CT 3000 (SRS Medical)

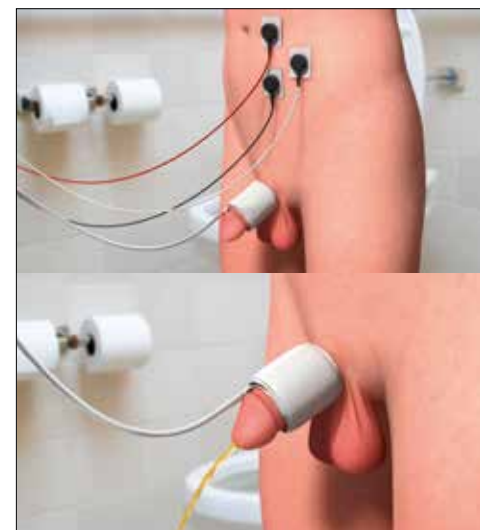


Рис. 21. Методика проведення UroCuff Test (а, б)

Продовження на стор. 26.

Уродинамічні дослідження у хворих на доброякісну гіперплазію передміхурової залози

Продовження. Початок на стор. 22.

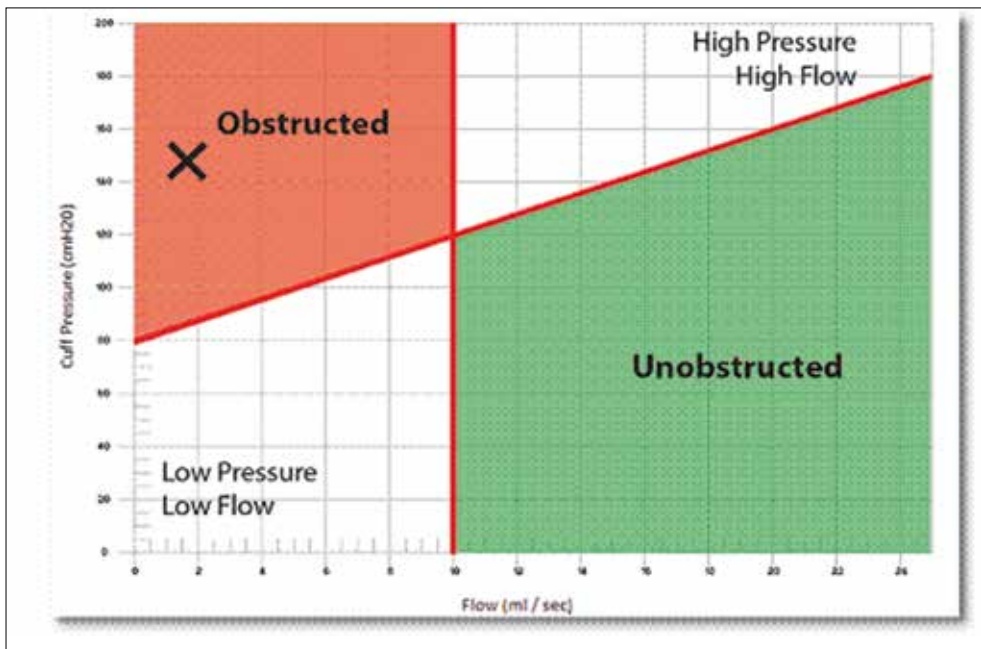


Рис. 22. Визначення обструктивного типу сечовипускання у хворого на ДГПЗ за допомогою UroCuff Test

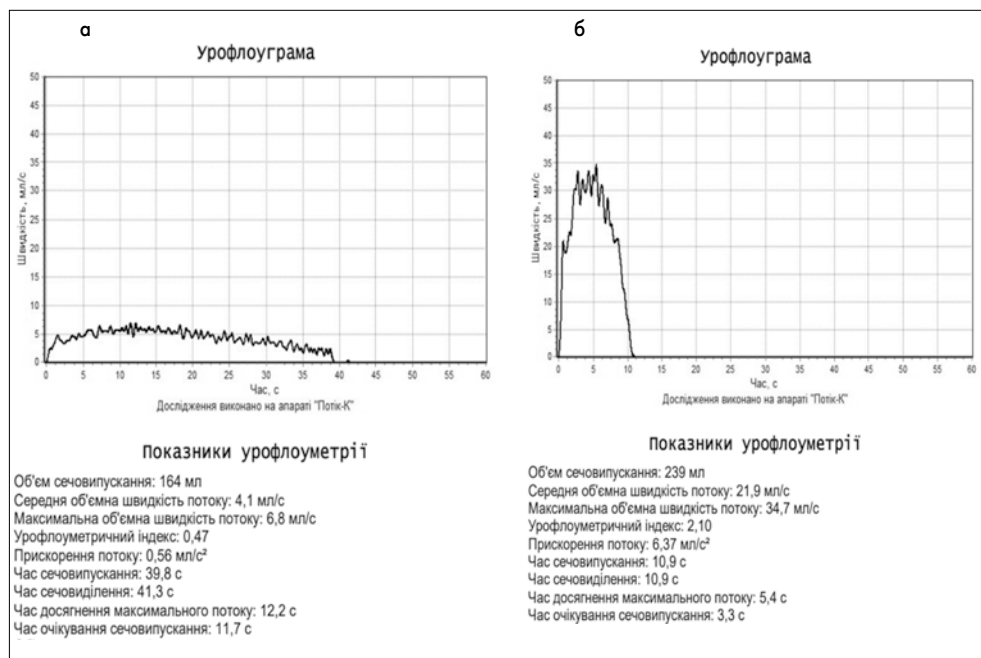


Рис. 23. Урофлоуметрограма хворого до (а) та після (б) одномоментної трансцервікальної простатектомії, виконана за допомогою урофлоуметра «Потік-К». Показник $Q_{\max}$ підвищився із 6,8 мл/с (до операції) до 34,7 мл/с (після операції)

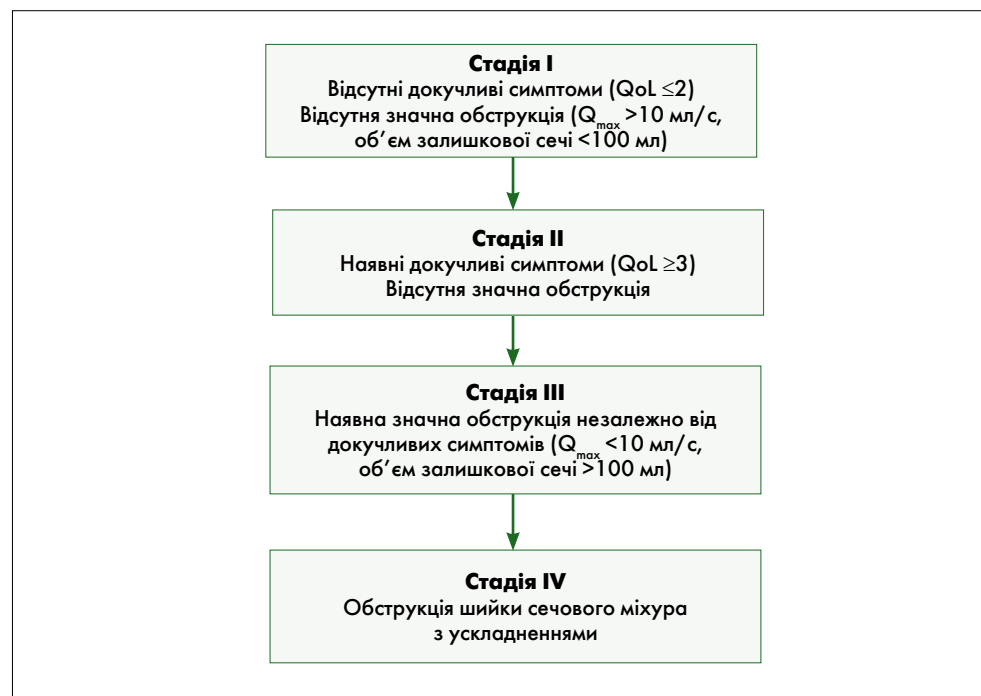


Рис. 24. Стадії ДГПЗ [13, 17]

У зв'язку з малоінвазивністю та інформативністю дослідження урологи в деяких країнах роблять спроби запровадити це обстеження як обов'язкове за наявності СНСШ у хворого на ДГПЗ.

Повертаючись до урофлоуметрії, слід зазначити, що це дослідження доцільно використовувати перед початком, у процесі та після проведення лікування з приводу ДГПЗ, а також до та після

Таблиця. Класифікація ДГПЗ (SUA, 2017) [17]			
Стадія	Значна обструкція	Докучливі симптоми	Лікування
I	Відсутня	Відсутні	Спостереження та консультація
II	Відсутня	Наявні	Медикаментозна терапія
III	Наявна	Відсутні, наявні	Хірургічні опції
IV	Ускладнення ДГПЗ	Ускладнення ДГПЗ	Хірургія

хірургічного втручання. Зокрема, ми використовуємо урофлоуметрію для оцінки ефективності ТУРП та різних видів простатектомії (рис. 23).

У 2018 році Є.А. Квятковский та Т.О. Квятковська видали інформаційний листок «Спосіб прогнозування очікуваного результату лікування доброякісної гіперплазії передміхурової залози α -адреноблокатором силодозином», у якому рекомендували проводити у хворих на ДГПЗ урофлоуметричне дослідження (із визначенням максимальної та середньої об'ємної швидкостей потоку сечі) до та після (через 2,5-3 год) прийому 8 мг силодозину [13]. За умови підвищення максимальної та середньої об'ємної швидкості потоку сечі на 25-30% хворим на ДГПЗ призначають тривалу медикаментозну терапію, за відсутності або незначного (до 25-30%) підвищення цих показників – проводять додаткове обстеження, після чого призначають препарати іншої групи або хірургічне лікування. Автори також провели УД у пацієнтів із ДГПЗ і встановили в них відсутність паралелізму між об'ємом простати, об'ємом залишкової сечі та показниками УФМ.

Сінгапурська урологічна асоціація (SUA, 2017) [17] представила оригінальну чотиристадійну класифікацію ДГПЗ, яка базується на трьох основних показниках обструктивних СНСШ: індекс якості життя за Міжнародною шкалою оцінки простатичних симптомів (IPSS-QoL), об'єм залишкової сечі та $Q_{\max}$ (рис. 24, таблиця). Ця класифікація дозволяє вибрати вид лікування в конкретного хворого (спостереження, медикаментозне або хірургічне лікування).

Таким чином, УД у хворих на ДГПЗ мають важливе значення в практиці уролога, оскільки дозволяють встановити в них обструктивне сечовипускання та функціональний стан детрузора, а також виключити НДНСШ. Ці дослідження дозволяють обрати вид лікування (консервативний, хірургічний) та уникнути оперативного втручання при супутній НДНСШ.

Література

- Барало І.В. Порівняння показників урофлоуметрії у хворих із доброякісною гіперплазією передміхурової залози при хірургічному лікуванні залобковим та черезміхуровим доступом // Клінічна онкологія (спец. випуск). – 2015. – № 1. – С. 40-43.
- Горовий В.І. Патолофізіологія та класифікація нейрогенних дисфункцій нижніх сечових шляхів // Здоров'я України. – 2023. – Тематичний номер № 3 (30). – С. 12-18.
- Залобкова простатектомія в хірургічному лікуванні доброякісної гіперплазії простати посібник / За ред. В.І. Горового, В.О. Шапринського, І.В. Барало та ін. – Вінниця: ТОВ «Твори», 2021. – 336 с.
- Квятковский АЕ., Квятковский Е.А., Квятковская Т.А. Первый опыт отечественного урофлоуметра для определения нарушений уродинамики нижних мочевых путей // Здоровье мужчины. – 2009. – № 3. – С. 157-158.

- Квятковская Т.А., Квятковский А.Е., Квятковский Е.А. Значение параметров урофлоуметрии при обследовании больных с доброкачественной гиперплазией предстательной железы в различных возрастных группах // Урология. – 2012. – № 1. – С. 34-41.
- Ліваковський С.К., Морару-Бурлеску Р.П., Балацький О.Р., Довгань, І.І., Меташоп О.С. Оцінка акту сечовипускання після різних видів простатектомії у хворих на доброякісну гіперплазію простати. Науково-практична конференція молодих вчених з міжнародною участю «Молодіжна наука – 24». – Вінниця, 2024. – С. 37-38.
- Нейроурологія / За ред. В.І. Горового, В.О. Шапринського, О.І. Ячини, О.М. Капшука. – Вінниця: ТОВ «Твори», 2023. – 520 с.
- Пасечніков С.П. Принципи класифікації, діагностики та лікування доброякісної гіперплазії передміхурової залози // Медичні аспекти здоров'я чоловіка. – 2018. – № 1 (28). – С. 36-41.
- Переверзев А.С., Козлюк В.А. Симптомы нижних мочевых путей. – Харьков: Факт, 2009. – 431 с.
- Пивоваров П.І., Головенко В.П., Барало І.В., Горовий В.І. Перший досвід розпізнавання гіперактивного сечового міхура у жінок за допомогою вітчизняного урофлоуметра UROWIN 01 // Актуальні питання медицини. – Вінниця: Консоль, 2007. – С. 119-121.
- Урофлоуметрия / Вишневский Е.Л. и др. – М.: Печатный город, 2004. – 220 с.
- Урофлоуметрия / Квятковская Т.А. и др. – Днепр: Лира, 2019. – 276 с.
- Хірургічне лікування доброякісної гіперплазії простати великих розмірів: черезміхурова простатектомія (відкрита, лапароскопічна, робот-асистована) / За ред. В.І. Горового та співавт. – Вінниця: ТОВ «Твори», 2023. – 380 с.
- Abrams P. Urodynamics. – 3rd ed. – Springer-Verlag London Limited, 2006. – 340 p.
- Campbell-Walsh Urology / Wein A. et al. – 11th ed. – Elsevier Saunders, 2016. – 4902 p.
- Chapple Ch.R., MacDiarmid S.A., Patel A. Urodynamics made easy. – 3rd ed. – Elsevier Churchill Livingstone, 2009. – 222 p.
- Clinical Singapore Urological Association Guidelines for male lower urinary tract symptoms / Benign prostatic hyperplasia // Singapore Med. J. – 2017. – Vol. 58. – P. 473-480.
- Consultation in neurourology / Corcos J., Przydacz M. – Springer, 2018. – 310 p.
- EAU Guidelines on management of non-neurogenic male lower urinary tract symptoms (LUTS) / Cornu J.N. et al. – EAU, 2024. – 124 p.
- EAU Guidelines on neuro-urology / Blok B., Panner J., Castro-Diaz D. et al. – EAU, 2024. – 44 p.
- Kadhim S. I. Effects of open prostatectomy on uroflowmetry parameters on patients having benign prostatic hyperplasia // International Journal of Surgery Science. – 2021. – Vol. 5. – P. 314-317.
- Kasivisvanathan V., Challacombe B. The big prostate. – Springer, 2018. – 196 p.
- Imtiyaz A., Iqbal A. Uroflowmetric study before and after suprapubic transvesical prostatectomy in patients of benign prostatic hypertension // International Journal of Scientific and research Publications. – 2019. – Vol. 9. – P. 449-454.
- ICS Standarts 2023. – 1256 p.
- Liao L., Madersbacher H. Neurourology. Theory and practice. – Springer, 2019. – 548 p.
- Lower urinary tract symptoms in adults. A clinical approach // Marcus Drake et al. – Springer, 2020. – 300 p.
- Male LUTS/BPH Made Easy // Chapple C.R., Tubaru A. – Springer, 2011. – 174 p.
- Male lower urinary tract symptoms / An International Consultation on Male LUTS. Fukuoka, Japan, September 30 – October 4, 2012 // Chapple C., Abrams P. – Montreal, 2013. – 548 p.
- Matulewicz R.S., Hairston L.C. UroCuff Test: a non-invasive alternative to assure flow studies in adult males with lower urinary symptoms secondary to bladder outlet obstruction // The Canadian Journal of Urology. – 2015. – Vol. 22 (4). – P. 7494-7599.
- Neuro-Urology / Dmochowski R., Heesakkers J. – Springer, 2018. – 454 p.
- Textbook of the neurogenic bladder // Corcos J. et al. – CRC Press, 2016. – 3rd ed. – 800 p.
- Urological care for patients with progressive neurological conditions / Stoffel J.T., Dray E.V. – Springer, 2020. – 190 p.

Р. Кеттвелл, Ш. Джонс та співавт.

Відділ еволюції, інфекції та геноміки, Школа біологічних наук, факультет біології, медицини та охорони здоров'я, Манчестерський університет, м. Манчестер, Велика Британія

Нові уявлення щодо стійкості нітрофурантоїну до розвитку резистентності уропатогенів

Упродовж 70-річного використання в клінічній практиці нітрофурантоїн продемонстрував виняткову стійкість до розвитку резистентності уропатогенів. Його довгострокова ефективність зумовлена такими факторами, як швидке досягнення терапевтичних концентрацій, численні фізіологічні мішені проти бактерій, низький ризик горизонтального перенесення генів і необхідність накопичення множинних мутацій у патогенів для формування механізмів стійкості. Зазначені властивості обмежують виникнення й поширення резистентності до нітрофурантоїну.

Ключові слова: антибіотики, нітрофурантоїн, стійкість, резистентність, уропатогени, інфекції сечовивідних шляхів.

Інтенсифікація поширення резистентності до антимікробних препаратів становить серйозну проблему для глобальної системи громадського здоров'я. До більшості антибіотиків резистентність зазвичай виникає протягом десятиліття після першого їх клінічного застосування [1]. Однак нітрофурантоїн є винятком у цій тенденції, оскільки рівень резистентності до нього залишається низьким, попри високу частоту використання для лікування інфекцій сечовивідних шляхів (ІСШ) [2].

Нітрофурантоїн – синтетичний антибіотик, запатентований 1952 року компанією Eaton Laboratories (м. Норвіч, Нью-Йорк, США), після чого наступного року вперше надійшов у клінічне використання. Хоча на той час механізм його дії не був повністю вивчений, було відомо, що з-поміж інших ефектів він впливає на метаболізм бактерій через інгібування їхніх ферментів і перешкоджання синтезу клітинної стінки. Широкий спектр дії нітрофурантоїну проти грамнегативних і грампозитивних бактерій, включаючи такі поширені уропатогени, як *Escherichia coli*, *Klebsiella spp.*, *Enterococcus spp.* та *Staphylococcus spp.*, забезпечив його виняткову ефективність, і препарат почали широко використовувати для лікування неускладнених ІСШ [4].

На сьогодні нітрофурантоїн є одним з антибактеріальних препаратів, які найчастіше призначають для лікування ІСШ. Його включено до переліку основних лікарських засобів Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ) [6]. Крім того, його емпіричне використання заохочується з огляду на включення до групи «Доступні» (Access) у класифікаційній базі даних AWaRe BOO3 [7].

У 2016 році експерти Національної служби охорони здоров'я Великої Британії рекомендували замінити триметоприм на нітрофурантоїн як антибіотик першого вибору для лікування інфекцій нижніх сечовивідних шляхів [8]. Дані про призначення антибіотиків в Англії свідчать про постійне зростання кількості призначень нітрофурантоїну – із 35,3% у 2016 році до 73,1% у 2023 році разом зі скороченням використання триметоприму (рис.) [9]. У реальному вираженні середня кількість призначень нітрофурантоїну фактично подвоїлася в період між 2015 і 2020 роками (2,1 проти 4,2 млн рецептів/рік), залишаючись натепер відносно незмінною. Важливо, що протягом цього періоду резистентність до нітрофурантоїну не збільшувалася, залишаючись на рівні 2,5% для ізолятів *E. coli* та інших коліформних бактерій; також спостерігалася повільне зниження частоти виявлення ізолятів *E. coli* з резистентністю до триметоприму (рис.).

Властивості нітрофурантоїну, що зумовлюють його стійкість до формування резистентності уропатогенів

Швидке досягнення високих терапевтичних концентрацій у місці локалізації інфекції

Сприятливі фармакокінетичні та фармакодинамічні (ФК/ФД) властивості нітрофурантоїну, ймовірно, сповільнюють еволюцію резистентності уропатогенів [18–22], оскільки експериментально продемонстровано, що остання розвивається швидше за низьких концентрацій антибіотика [23]. Високі терапевтичні концентрації нітрофурантоїну досягаються швидко та є специфічними для локалізації інфекції у сечовивідних шляхах. Після перорального прийому нітрофурантоїн швидко виводиться із сечею в незміненому вигляді, досягаючи рівня >200 мкг/мл [3] – значно вищого за той, що запобігає формуванню резистентності (мутації) (64 мкг/мл) [24]. Це дозволяє нітрофурантоїну ефективно знищувати бактерії у сечовивідних шляхах до появи мутантних ізолятів, резистентних de novo.

Низькі позацільові концентрації

Терапевтичні концентрації нітрофурантоїну швидко досягаються в місці інфікування (сечовий міхур), при цьому позацільові його концентрації є низькими. У той час як його концентрація досягає >200 мкг/мл у сечі [3], вміст в інших рідинах організму є набагато нижчим. Зокрема, звичайний його рівень у плазмі крові становить <1 мкг/мл, що є нижче необхідного для виникнення мутантних резистентних мікроорганізмів [24]. Нітрофурантоїн швидко всмоктується з тонкої кишки, і лише 2% дози препарату ідентифікується у фекаліях [20, 28].

Важливо зазначити, що нітрофурантоїн не викликає дисбактеріоз мікробіому кишечника [32, 33] – стан, який може призводити до посилення колонізації патогенними мікроорганізмами.

Багатофакторний механізм дії на фізіологію бактерій

Один з аспектів стійкості нітрофурантоїну до розвитку резистентності до нього уропатогенів, ймовірно, пов'язаний із його багатофакторним механізмом дії. Нітрофурантоїн сам по собі не є безпосередньо бактерицидним засобом; він активізується при відновленні нітрогрупи бактеріальними нітроредуктазами після поглинання клітиною [34]. У результаті генеруються реактивні проміжні продукти, дія яких спрямована на численні життєво важливі метаболічні процеси, такі як синтез білка, цикл лимонної кислоти (цикл Кребса) та синтез ДНК/РНК [3, 35]. Ці багатофакторні ефекти всередині бактерій значно ускладнюють процес формування резистентності, оскільки одночасне подолання кожного з уражаючих факторів потребує значних змін шляхом мутацій багатьох механізмів [3].

Необхідність численних незалежних мутацій для розвитку клінічної резистентності

Оскільки механізм дії нітрофурантоїну передбачає участь декількох різних бактеріальних нітроредуктаз, у тому числі NfsA і NfsB [36], поява резистентності de novo потребує змін у кількох генах-мішенях. Окремі інактивуючі мутації в обох генах *nfsA* і *nfsB*, як правило, необхідні для розвитку клінічної резистентності. Важливо, що інактивація тільки одного з генів, *nfsA* чи *nfsB*, забезпечує лише незначне підвищення мінімальної інгібуючої концентрації [24]. У поєднанні зі сприятливими ФК/ФД-властивостями нітрофурантоїну це знижує ймовірність появи резистентності через поступову інактивацію генів *nfsA* та *nfsB*.

Одна велика делеційна мутація, яка одночасно інактивує обидва гени *nfsA* і *nfsB*, також є малоімовірним шляхом до

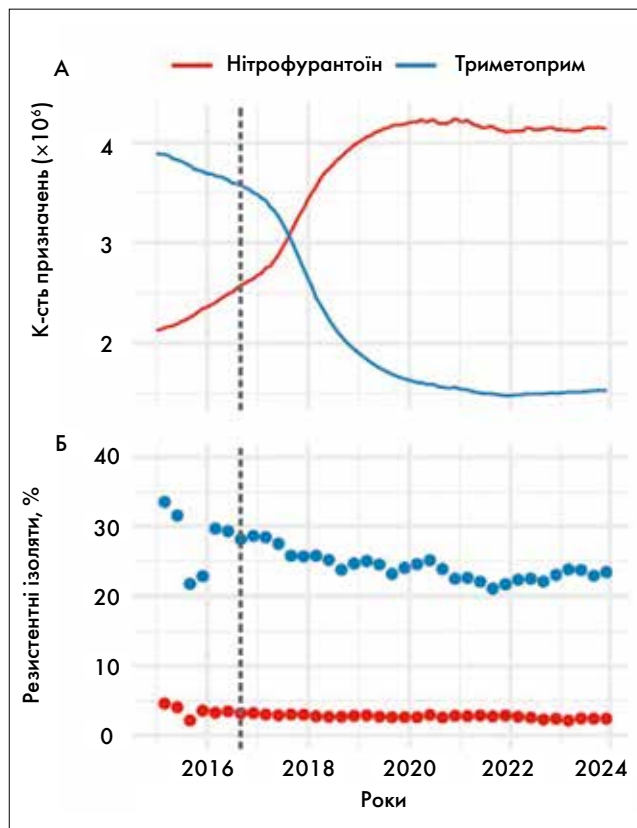


Рис. Кількість призначень нітрофурантоїну та рівень резистентності до нього (ковзні середні значення за 12 міс, дані з Англії, 2015–2023): А – кількість призначень нітрофурантоїну та триметоприму; Б – резистентність виділених із сечі ізолятів *E. coli* та інших коліформних бактерій до нітрофурантоїну та триметоприму. Вертикальні пунктирні лінії вказують період часу, у який відбувся перехід на нітрофурантоїн як антибіотик першого вибору

розвитку резистентності, оскільки, незважаючи на функціональну схожість, *nfsA* та *nfsB* розташовані далеко один від одного в геномі.

Резистентність – як наслідок мутацій, а не горизонтального перенесення генів

Для багатьох антибіотиків, резистентність до яких стала звичним явищем, горизонтальне перенесення генів є основним шляхом її розвитку. Також у цьому процесі часто беруть участь ферменти, що інактивують антибіотики, цільові обхідні гени або нові ефлюксні насоси [43]. Такі гени часто переносяться мобільними генетичними елементами, такими як плазмиди чи інтегриони, або отримані шляхом природної трансформації, що полегшує розповсюдження між видами [44, 45]. На відміну від багатьох інших антибіотиків, які часто використовують в клінічній практиці, перші два механізми резистентності відіграють лише незначну роль у її формуванні щодо нітрофурантоїну. Зменшення ролі горизонтального перенесення генів у виникненні резистентності до нітрофурантоїну може бути закономірним наслідком його синтетичного походження. Будучи повністю синтетичною сполукою, нітрофурантоїн, ймовірно, не має природного резервуару генів резистентності. При цьому відомо, що багато широко застосовуваних антибіотиків отримують зі сполук, вироблених мікробами, й останні, можливо, первинно еволюціонували для міжвидової конкуренції [57].

Отже, у деяких випадках резистентність до антибіотика вже присутня в популяціях бактерій до початку його використання в клінічній практиці [62]. Призначення повністю синтетичних антибіотиків може допомогти знизити резистентність до них [63]. Однак не всі синтетичні антибіотики є стійкими до розвитку резистентності: наприклад, фторхінолони та триметоприм демонструють значно вищі її рівні [6].

Фактори, які сприяють виникненню резистентності до нітрофурантоїну

На думку вчених, розуміння того, як і чому виникає резистентність до нітрофурантоїну, може допомогти забезпечити його подальшу ефективність. Так, недотримання режиму лікування може відігравати значну роль у цьому процесі. Оскільки субінгібуючі концентрації препарату сприяють виникненню резистентності [23, 41], незадовільний комплаєнс може дозволити мутантним ізолятам першого етапу проліферувати й набувати мутації другого етапу. Забезпечення сталої концентрації нітрофурантоїну при ретельному дотриманні режиму терапії є вирішальним для запобігання розвитку стійкості до нього.

Призначення антибіотиків із профілактичною метою є потенційним фактором ризику збільшення резистентності до них. Профілактичне використання може зумовлювати вплив на бактерії субтерапевтичних концентрацій антибіотиків, сприяючи селекції й поширенню їхніх резистентних штамів [68]. Існуючі дані свідчать про відносно низький ризик розвитку резистентності до нітрофурантоїну при його застосуванні з метою профілактики ІСШ [69]. Загалом, нітрофурантоїн має нижчий рівень резистентності, ніж альтернативні антибіотики [72–74]. Утім рекомендовано продовжувати спостереження, враховуючи появу нових механізмів стійкості [46, 48, 49, 54].

Зростання резистентності до нітрофурантоїну відзначено в ізолятах із множинною медикаментозною (MDR) та екстенсивною (XDR) резистентністю, особливо серед карбапенем-резистентних *Enterobacteriaceae* (CRE). На додачу до типових мутацій у генах *nfsA* і *nfsB*, цьому процесу, ймовірно, сприяють надмірна експресія ефлюксних насосів [37, 77] та зменшення поглинання ліків через руйнування поринів зовнішніх мембран [77].

Отже, незважаючи на широке використання нітрофурантоїну залишається стійким до резистентності уропатогенів антибіотиком, рекомендованим для лікування ІСШ. Ця стійкість зумовлена декількома ключовими факторами, зокрема сприятливими ФК/ФД-властивостями та багатоцільовим впливом на фізіологію бактерій. Подальше раціональне застосування нітрофурантоїну сприятиме збереженню цієї важливої опції антибіотикотерапії ІСШ в умовах зростаючої антимікробної резистентності. Однак потрібно більше даних щодо чинників, які можуть подовжити період розвитку резистентності до нітрофурантоїну. Розуміння механізмів, які сприяють стійкості нітрофурантоїну, може виявитися корисним у розробці інших стійких антибіотиків та варіантів лікування.

Реферативний огляд підготувала **Марина Малей**

За матеріалами: Kettlewell R., Jones C., Felton T.W. et al. Insights into durability against resistance from the antibiotic nitrofurantoin. *npj Antimicrob Resist* 2, 41 (2024). <https://doi.org/10.1038/s44259-024-00056-1>.

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

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, антимукарінові 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).

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 проводитися не буде, а загальний аналіз сечі слід виконати в місцевій лабораторії (або переглянути результати останніх лабораторних досліджень за наявності). (Експертний висновок)

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 показано 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 надокучливості 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

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, антимукарінові 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), червезшкірна 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

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. *(Експертний висновок)*

Різноманітні стани, такі як ожиріння, закрепи, пролапс тазових органів, урогенітальний менопаузальний синдром, глюкозурія, обструктивне апное сну, трижовні 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. *(Експертний висновок)*

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, PTNS, 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, підгузок, захисних кремів) із кожним пацієнтом з імперативним НС. *(Експертний висновок)*

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.

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 купірюються належним чином при монотерапії, клініцист може комбінувати один або декілька з наступного: поведінкову, неінвазивну, фармакотерапію та/або мінімально інвазивні втручання. *(Експертний висновок)*

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

Фармакотерапія

Твердження 16. Клініцист повинен пропонувати антимускаринові 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 антимускаринових 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 антимускаринових 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. *(Експертний висновок)*

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 В)*

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. *(Експертний висновок)*

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 А)*

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 антимускаринових 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 антимускаринових препаратів та перейти безпосередньо до ін'єкцій ВТХ в осіб, які не можуть або не бажають пробувати приймати ці лікарські засоби [41].

Продовження на стор. 30.

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

Продовження. Початок на стор. 28.

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 можливість 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. (Експертний висновок)

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. (Експертний висновок)

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. (Експертний висновок)

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 установами 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. (Експертний висновок)

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 переважними симптомами ГАСМ і ДГПЗ, включаючи прийом антимускаринових препаратів, агоністів β_3 -адренорецепторів, антагоністів α -адренорецепторів, інгібіторів 5 α -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 збільшенням ОЗС [47, 48]. Рандомізовані дослідження окремих антимускаринових препаратів і агоністів β_3 -адренорецепторів демонструють ефективність кожного з них у чоловіків із переважними 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.



Рис. Алгоритм менеджменту ГАСМ

ДАЙДЖЕСТ

НОВИНИ МЕДИЦИНИ

Блуїера – перший у своєму класі пероральний антибіотик для лікування інфекцій сечовивідних шляхів

У США схвалено новий антибіотик для лікування інфекцій сечовивідних шляхів (ІСШ), які вражають понад 100 млн людей у всьому світі, переважно жінок, повідомив британський фармацевтичний гігант GlaxoSmithKline (GSK). У компанії заявили, що Управління з контролю за якістю харчових продуктів і медикаментів США (FDA) схвалило використання препарату Блуїера (діюча речовина – гепотидацин) для лікування неускладнених ІСШ у дорослих жінок (вагою ≥ 40 кг) і дітей (віком ≥ 12 років, вагою ≥ 40 кг). Блуїера є першим засобом у новому класі пероральних антибіотиків, триазааценафтиленів, для лікування ІСШ за майже 30 років.

Повторне застосування антибіотиків призводить до появи бактерій, які стають дедалі стійкішими, що ускладнює лікування майбутніх інфекцій. Автори одного з досліджень (Ahmed S.S. et al., 2019) дійшли невтішних висновків: приблизно 92% бактерій, які спричиняють ІСШ, резистентні принаймні до одного антибіотика, а 80% – до двох. Гепотидацин діє шляхом інгібування бактеріальних ферментів ДНК-гірази та топоізомери IV, що пригнічує реплікацію ДНК бактерій і призводить до їх загибелі. Відмінність препарату від фторхінолонів і нітрофуранів полягає у зв'язуванні з унікальною ділянкою у структурі бактерій, що допомагає долати резистентність.

Новий антибіотик рекомендований для лікування станів, спричинених такими мікроорганізмами, як *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Citrobacter freundii*, *Staphylococcus saprophyticus* і *Enterococcus faecalis*. Окрім того, зараз тривають клінічні випробування гепотидацину для лікування гонореї, зумовленої стійкими штамми *Neisseria gonorrhoeae*, а також респіраторних інфекцій, збудниками яких є *Streptococcus pneumoniae* та *Haemophilus influenzae*. Схвалення ґрунтується на позитивних результатах ключових досліджень EAGLE-2 та EAGLE-3, які продемонстрували ефективність препарату не нижчу, ніж у нітрофурантоїну, одного із сучасних засобів лікування ІСШ. Найпоширенішими побічними реакціями були діарея та нудота.

Джерело: <https://www.gsk.com/en-gb/media/press-releases/bluiera-gepotidacin-approved-by-us-fda-for-treatment-of-uncomplicated-urinary-tract-infections/>

Щеплення двома вакцинами БЦЖ підвищує протипухлинний імунітет у хворих на рак сечового міхура та зменшує рецидивування

Щеплення двома дозами вакцини від туберкульозу після операції допомагають імунній системі боротися з пухлинними клітинами та можуть значно покращити результати лікування найпоширенішого типу раку сечового міхура – свідчать висновки пілотного дослідження за участю 40 пацієнтів. Перші результати випробувань під назвою RUTIVAC-1 були представлені на конгресі Європейської асоціації урології (EAU) у Мадриді. У рандомізованому контрольованому дослідженні введення вакцини разом зі стандартним лікуванням сприяло посиленню імунної відповіді, яка, як відомо, покращує здатність організму пригнічувати ріст пухлин у майбутньому. Пацієнти, які отримали вакцину, не мали жодних побічних ефектів, і через п'ять років у жодного учасника не було новоутворень.

Рак сечового міхура є дев'ятим за поширеністю онкологічним захворюванням у світі: у 2022 році діагностовано понад 600 тис. нових випадків. Неінвазивний рак сечового міхура – це ново-

утворення на ранній стадії, яке вражає слизову оболонку цього органа й не прогресує до глибокого м'язового шару. Після операції з видалення пухлини пацієнтам вводять живу бацилу Кальметта – Герена (БЦЖ) безпосередньо в сечовий міхур, щоб допомогти їхній імунній системі знищити будь-які патологічні клітини, що залишилися. Незважаючи на те що щеплення зменшує ймовірність рецидиву, у близько 50% пацієнтів відбувається прогресування захворювання.

БЦЖ є єдиною вакциною проти туберкульозу, що застосовується лікарями понад 100 років. Її почали використовувати як першу імунотерапію проти раку приблизно у 1976 році. Однак наприкінці XIX ст. американський хірург Вільям Колі уже випробував суміш різних бактерій, названих «токсинами Колі», проти новоутворень. Лише в серпні 2024 року вчені точно визначили механізм захисту, який створює БЦЖ: макрофаги активно атакують пухлинні клітини після ін'єкції, безпосередньо вбиваючи їх за допомогою процесу клітинного самознищення (апоптозу).

Головна дослідниця, Сесілія Кабрера, та її колеги у невеликому пілотному дослідженні перевірили, чи посилить додаткове введення неживої протитуберкульозної вакцини під назвою RUTI імунну відповідь пацієнтів. Вони виявили, що RUTI значно посилила імунну відповідь, спричинену БЦЖ, порівняно з контрольною групою. Вакцинація RUTI також була пов'язана зі значно вищою виживаністю без прогресування раку, водночас кожен пацієнт у групі RUTI не мав пухлини через 5 років порівняно з 13 із 18 учасників контрольної групи. Зараз RUTI розробляється як терапевтична вакцина проти туберкульозу компанією Archivel Farma SL. Паралельно лікарі вивчають її потенціал як імунотерапевтичного засобу для лікування раку сечового міхура.

Джерело: <https://eaucongress.uroweb.org/eau25-press-release-second-tb-vaccination-boosts-immunity-in-bladder-cancer-patients-and-reduces-cancer-recurrence/>

Розроблено новий пристрій для неінвазивної літотрипсії ниркових конкрементів

Команда вчених із Політехнічного університету Валенсії та Іспанської національної дослідницької ради разом із науковцями Дослідницького інституту здоров'я Ла Фе у Валенсії та Інституту біомеханіки Валенсії розробили новий пристрій для успішного руйнування каменів у нирках. Lithovortex – це недорогий портативний пристрій, здатний неінвазивно руйнувати камені завдяки застосуванню ультразвуку. Згідно з результатами випробувань, використання пристрою вдвічі скорочує час, необхідний для руйнування конкременту. Крім того, його розмір і портативність зробили б лікування сечокам'яної хвороби амбулаторною процедурою без додаткового обладнання, яке використовують сьогодні.

Конкременти в нирках, або нефролітіаз, є глобальною проблемою охорони здоров'я: без ефективного лікування частота рецидивів сечокам'яної хвороби є високою: у 40% пацієнтів рецидив трапляється протягом 5 років і в 75% випадків – упродовж 20 років. Вторинна профілактика нефролітіазу передбачає багатогранний підхід, включно з дієтичними змінами, а також фармакологічне лікування, адаптоване до конкретного типу каменів.

Lithovortex діє на основі нового типу акустичних хвиль, вихрових променів. «Це схоже на мікроскопічний щипок всередині каменю, що змушує його дробитися на дуже дрібні шматочки, як піщинки, що зрештою виводяться через уретру», – пояснює Ное Хіменес, один із керівників проєкту. Пристрій включає в себе джерело високоінтенсивних акустичних вихорів, встановлене на автоматизованій роботі-руці, і систему візуалізації для керування процедурою. Перевага використання

цього типу променів полягає в їхній високій ефективності, що дозволяє зменшити амплітуду хвилі вдвічі. Завдяки цьому зменшується ймовірність ураження здорових, суміжних до конкрементів структур.

Основне застосування Lithovortex – дроблення ниркових конкрементів. Окрім того, пристрій може фрагментувати інші небезпечні кальцифікати, такі як, наприклад, кальцинати аортального клапана. Спочатку команда вчених перевірила пристрій на штучній моделі. У співпраці з відділенням літотрипсії в одній із лікарень Lithovortex було застосовано ex vivo з використанням справжніх каменів. Наступного року пристрій протестують на тваринній моделі, оскільки вчені вже мають патент і необхідне фінансування для своїх експериментів.

Джерело: <https://www.upv.es/noticias-upv/noticia-15096-lithovortex-en.html>

Нова роботизована система HYDROS на основі штучного інтелекту була вперше застосована під час хірургічного лікування ДГПЗ

У лікарні Маунт-Синай у Нью-Йорку виконали першу процедуру за допомогою роботизованої системи HYDROS, передової технології, розробленої для лікування доброякісної гіперплазії передміхурової залози (ДГПЗ). Мінімально інвазивна процедура дає нову надію хворим, які страждають від симптомів нижніх сечових шляхів, наприклад частого сечовипускання, неповного спорожнення сечового міхура та нічних позивів. Урологи Маунт-Синай нещодавно провели перші три процедури, і всі пацієнти добре відреагували на лікування та були виписані наступного дня.

Система HYDROS базується на традиційних хірургічних методах лікування ДГПЗ, таких як трансуретральна резекція передміхурової залози й лазерна терапія. Лікарі можуть спланувати лікування на основі штучного інтелекту за допомогою FirstAssist AI, програмного забезпечення для розпізнавання зображень, яке детально демонструє критичні анатомічні структури завдяки ультразвуку. Ця технологія допомагає створювати індивідуальні плани лікування, адаптовані до анатомічних особливостей передміхурової залози кожного пацієнта.

Крім того, система поєднує вдосконалене ультразвукове зображення із цифровою цистоскопією, забезпечуючи хірургам детальну багатовимірну візуалізацію простати. HYDROS також використовує роботизовану систему для нетеплової резекції тканин, що дозволяє ефективно видаляти обструктивну тканину, зберігаючи здорові анатомічні структури. Такий підхід знижує ризик поширених ускладнень – нетримання сечі та еректильної дисфункції.

Роботизована система HYDROS, розроблена компанією PROCEPT BioRobotics Corporation, отримала дозвіл FDA у серпні 2024 року. «Ця технологія забезпечує таку необхідну опцію для чоловіків, які стикаються із ДГПЗ. HYDROS примітна тим, що поєднує передову візуалізацію, роботизовану точність і нетепловий підхід до видалення тканин, зберігаючи при цьому важливі функції, такі як контроль сечовипускання і сексуальне здоров'я», – зазначає Стівен А. Каплан, професор урології та співробітник медичної школи Маунт-Синай.

Джерело: <https://physicians.mountsinai.org/news/the-mount-sinai-hospital-becomes-first-in-nyc-to-offer-advanced-hydros-robotic-system-for-treating-enlarged-prostates>

Ще більше новин на спеціалізованому медичному порталі



Health-ua.com

Спеціалізований медичний портал





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/3787l01/01
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, Knepper BC, Everhart 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(5):600-602. doi:10.1017/ice.2019.52
4. Stewardson AJ, Gaia 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, симпозіумів 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 викладеного вище, 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



OlainFarm