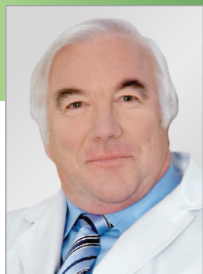




**№ 1 (12)
квітень 2018 р.
12 000 примірників*
Передплатний індекс 86683**



Доктор медицинских наук,
профессор
Игорь Горпинченко

Диагностическое значение гемоспермии в андрологической практике

Читайте на сторінці **6**

Доктор медичних наук,
професор
Ірина Дудар

**Гіперкаліємія
в клінічній практиці.
Індивідуалізація корекції
гіперкаліємії: точка зору
нефролога**

Читайте на сторінці **26**



Доктор медичних наук,
професор
Олександр Юзько

Аспекти лікування чоловічого безпліддя

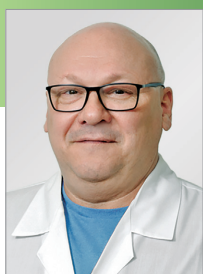
Читайте на сторінці **10**



Кандидат медичних наук
Володимир Спирidonенко

Антибактеріальна терапія неспецифічних урологічних інфекцій: фокус на ципрофлоксацин

Читайте на сторінці **40**



Доктор медицинских наук,
профессор
Алексей Мартов

Комбинированная терапия послеоперационной дизурии

Читайте на сторінці **16**

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



СИЛА для руху вперед

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



Рекомендований для
1-ї лінії терапії НКК²⁻⁴

[illegible]

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

949500/VOR/04.18/A3/12 000



Вотрієнт™
пазопаніб



Інформація для лікарів. Розповсюджується на семінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики.
*Загальний наклад із 15.08.2014 р.

Виходить 3 рази на рік



Bionorica®

Запалення сечових шляхів?
Камені нирок?

Канефрон® Н



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



ПАНАЦІЯ
ПРЕПАРАТ
РОКУ 2012

Розкриваючи силу рослин

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

Канефрон® Н Таблетки, вкриті оболонкою: 1 таблетка містить порошок висушених лікарських рослин: трави золототисячнику 18 мг, кореня любистку 18 мг, листя розмарину 18 мг. Краплі оральні: 100 г крапель містять 29 г водно-спиртового екстракту (1:16) з лікарських рослин: трави золототисячнику 0,6 г, кореня любистку 0,6 г, листя розмарину 0,6 г. **Показання.** Базисна терапія, а також як компонент комплексної терапії при гострих та хронічних інфекціях сечового міхура і нирок; хронічні неінфекційні захворювання нирок; профілактика утворення сечових каменів. **Протипоказання.** Підвищена індивідуальна чутливість до компонентів препарату. Першочергова виражена стадія загострення. Краплі не слід застосовувати як монотерапію у випадках порушень функції нирок. Не слід застосовувати Канефрон® Н для діуретичної терапії набряків, спричинених серцевою або нирковою недостатністю. Умови відпуску. Без рецепту.

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

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

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



Трава золототисячнику



Корінь любистку



Листя розмарину



EAU-2018: когда фундаментальная наука встречается с клинической практикой

Наиболее значимое событие для европейских урологов – ежегодный конгресс Европейской ассоциации урологов (EAU) – состоялось 16-20 марта в Копенгагене (Дания). Мероприятие, программа которого была чрезвычайно насыщенной и информативной, привлекло внимание более чем 8 тыс. специалистов этой области медицины. В ходе более чем 300 научных сессий было заслушано почти 1500 докладов ведущих экспертов. Делегаты приняли участие в лекциях по инновационным решениям, видеотрансляциях хирургических операций, практических тренингах и мастер-классах.

Особый интерес участников конгресса вызвало совместное заседание Секции андрологической урологии (ESAU) и Секции инфекционных заболеваний в урологии (ESIU). Представляем вниманию читателей некоторые рассмотренные на этом заседании темы.

Инновации в диагностике урологических заболеваний

В частности, речь шла о некоторых аспектах диагностики: от различных опросников и систем оценки рисков до новейших методик определения возбудителей и их чувствительности к антибактериальным препаратам.

Владимир Муравьев (США) в своем докладе коснулся вопроса верификации возбудителей инфекций мочеполовых путей (ИМП). Патогены, провоцирующие развитие острых ИМП, представлены планктонными бактериями, которых успешно определяют с использованием традиционных методов выявления (культуральных). Однако возбудители хронической инфекции формируют так называемые биопленки, их вид и чувствительность к антибиотикам (АБ) наиболее эффективно верифицируются методом ДНК-секвенирования.

Секвенирование нового поколения (NGS) позволяет определять сразу несколько участков генома, что обеспечивает определение возбудителя через 1 ч, а чувствительности к АБ – через 4 ч после забора материала. Поэтому лечение после диагностики методом NGS эффективнее терапии, основанной на результатах культурального метода выявления патогена.

Недостатком нового метода диагностики является его сверхчувствительность, из-за которой определяются все микроорганизмы (включая нормальную микрофлору), что влечет за собой необходимость в дальнейшей валидации.



Темой еще одной сессии стало диагностическое значение гибкой цистоскопии при обследовании женщин с рецидивирующими инфекциями мочеполовой системы (РИМП). Было показано, что польза от этого вмешательства экстремально мала, поскольку не приводит к выявлению большего количества уретральных стенозов, поэтому ее не рекомендуется проводить рутинно у женщин моложе 65 лет. У пациенток более пожилого возраста цистоскопия показана для выявления опухолей мочеполовой системы.

С большим вниманием был заслушан доклад **Джахонгира Алиджанова (Германия, Узбекистан)**, посвященный увеличению риска возникновения острого цистита (ОЦ) у женщин с вагинальными выделениями. Ранее данная парадигма была диаметрально противоположной и наличие вагинальных выделений ассоциировали с исключением диагноза «цистит». ESIU рекомендует использовать опросник Алиджанова для установления диагноза ОЦ у женщин.

Исследования японских ученых показали, что системы оценки SOFA и quick SOFA клинически более

ценные в прогнозе смерти пациентов с острым калькулезным пиелонефритом (ОКП), чем синдром системной воспалительной реакции (ССВР). Данный скрининг рекомендован пациентам высокого риска развития сепсиса. Анализ SOFA и quick SOFA использовали на 141 пациенте с ОКП, которые не находились в отделении реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ). В результате было установлено, что пациенты с ОКП с SOFA7 и qSOFA2 имеют высокий риск наступления смерти, перевода в ОРИТ и немедленной декомпрессии мочевых путей.



Факторы риска послеоперационного сепсиса также изучались в большом проспективном исследовании с участием 1240 пациентов (средний возраст – 64,3 года), перенесших урологические операции. Результаты показали, что факторы риска послеоперационного сепсиса включают пожилой возраст, обструкцию мочевых путей и высокий уровень лактата крови. Сопутствующие заболевания и размер камней не влияли на риски.

Ряд исследований, проведенных в Италии, Австрии и Великобритании, касался выбора наиболее оптимального предиктора развития ССВР у пациентов после урологических операционных вмешательств. Результаты двух из этих исследований (Италия и Великобритания) показали, что посев камня после перкутанной нефролитотрипсии (ПНЛТ) в плане прогноза развития инфекционных осложнений и выбора антибактериального лечения является более весомым фактором, чем посев мочи, однако это не согласуется с данными, полученными австрийскими исследователями, и требует дальнейшего изучения.

В проспективном анализе, осуществленном бельгийскими учеными, изучали корреляцию между уровнем клинической инфекции и послеоперационной бактериурии после трансуретральной резекции предстательной железы (ТУРПЖ). Положительный посев мочи наблюдался у 8,2% пациентов, среди них *E. coli* высевалась у 28,2%. В послеоперационном периоде процент позитивных посевов вырос до 11,4%. В основном идентифицировались *E. faecalis* (29,2%), *K. pneumoniae* (13,2%) и *E. coli* (13%). Спустя 3 нед после операции *E. faecalis* высевалась у 44,4% пациентов, а *E. coli* – у 36,1%. Положительный культуральный посев крови выявили у 6,1% пациентов, ирригационной жидкости – у 4,7% и ткани ПЖ – у 9,3%.

При этом клинически неосложненная лихорадка наблюдалась у 3,8% больных, а септицемия возникла только у 0,2% пациентов. Небольшой процент случаев инфекционных осложнений, несмотря на высокий уровень послеоперационной бактериурии и положительный культуральный анализ крови, ирригационной жидкости и ткани ПЖ, указывает на отсутствие необходимости в антибиотикотерапии при отсутствии



клинической картины инфекции, однако все это не отменяет необходимости проводить дальнейшие исследования.

Новое в стратегиях лечения урологических заболеваний

Прежде всего были рассмотрены новые антибактериальные препараты, а также обновленные рекомендации по ведению пациентов с различными урологическими заболеваниями; кроме того, сравнивались эффективность и безопасность различных малоинвазивных методик лечения.

Курт Набер (Германия) в своем выступлении подробно остановился на характеристиках новых АБ, применяемых в лечении ИМП.

Из-за приобретающей все более острый характер проблемы антибиотикорезистентности (АБР) пенициллины в комбинации с ингибиторами β-лактамаз, которые раньше эффективно использовались в терапии ИМП, уходят в прошлое. Сегодня для лечения неосложненных ИМП рекомендуют такие широко известные АБ, как фосфомицин, нитрофурантоин, пивмециллин и нитроксолин. Для терапии осложненных ИМП разработаны новые АБ:

- Цефалоспорины в комбинации с ингибиторами β-лактамаз расширенного спектра (иБЛРС): цефтолозан + тазобактам, цефтазидим + авибактам.
- Карбапенемы в комбинации с иБЛРС: имипенем + релсбактам, меропенем + ваборбактам.
- Фторхинолоны: фенафлоксацин, делафлоксацин.
- Тетрациклины: эраваксин, омадаксин.
- Сидерофоры цефалоспорины (цефидерокол).
- Аминогликозиды (плазомицин).

Принципиально новыми АБ являются цефидерокол и плазомицин.

В основе механизма действия цефидерокола лежат свойства молекулы активно проходить через железорегулируемые протеины наружной мембраны, которые индуцируются при железодефицитных состояниях. Спектр активности охватывает β-лактамазы расширенного спектра (БЛРС), карбапенем-резистентные энтеробактерии, мультирезистентный *Acinetobacter* и мультирезистентные *P. aeruginosa*. В III фазе клинических исследований цефидерокол показал большую результативность при лечении острых ИМП, чем комбинация имипенема с циластатинем (72,6 и 54,6% соответственно).

Эффективность плазомицина обусловлена его способностью уклоняться от аминогликозид-модифицирующих ферментов. Он активен в отношении КРС-патогенов (карбапенем-резистентных штаммов), что подтверждается результатами микробиологической эрадикации, в которой плазомицин оказался более действенным, чем меропенем.

Рассмотренные антибактериальные препараты увеличивают антимикробный спектр и помогают в борьбе с резистентными возбудителями, однако не следует забывать, что главным средством в борьбе с устойчивостью к АБ является правильный подход к их назначению.

Как уже было сказано выше, на конференции были также представлены обновленные рекомендации EAU

Продолжение на стр. 4.



EAU-2018: когда фундаментальная наука встречается с клинической практикой

Продолжение. Начало на стр. 3.

по инфекциям в урологии (2018). Основные изменения коснулись бактериального простатита, гангрены Фурнье, а также перипроцедурной антимикробной профилактики (АМП).



Для выбора наилучшей антимикробной стратегии для лечения мужчин с острым и хроническим бактериальным простатитом был проведен систематический обзор литературы с 1980 по 2017 год. Были найдены 1 систематический обзор, 6 рандомизированных клинических исследований (РКИ), 2 описательных обзора, 1 проспективное когортное исследование, 2 проспективных поперечных исследования и 1 ретроспективное когортное исследование.

Что касается эпидемиологии, этиологии и патогенеза бактериального простатита, то по-прежнему основным возбудителем острого простатита считается *E. coli*. При хроническом простатите этот спектр шире, включая редких возбудителей при ВИЧ-инфекции. Роль *S. trachomatis* остается неясной.

Была подтверждена роль фторхинолонов как первой линии терапии без значимых различий между левофлоксацином, цiproфлоксацином и рулифлоксацином по клинико-бактериологической эффективности. При наличии атипичных возбудителей подтверждена роль макролидов и тетрациклинов. Данные одного РКИ показали, что при хроническом бактериальном простатите трихомонадной этиологии метронидазол в дозе 500 мг 3 р/день в течение 14 дней обеспечивает эффективность эрадикации 93,3% возбудителей. В результате были сформулированы следующие рекомендации в отношении антимикробной терапии (табл. 1).

Таблица 1. Антибактериальные препараты, рекомендованные в терапии бактериального простатита	
Острый бактериальный простатит	• Пенициллины широкого спектра действия. • Цефалоспорины 3-го поколения. • Фторхинолоны – не менее 14 дней в комбинации с аминогликозидами или без. После нормализации инфекционных параметров переход на пероральный прием АБ в течение 2-4 нед
Хронический бактериальный простатит	• Фторхинолоны – (препараты 1-го выбора) в течение 4-6 нед. • При хламидийной инфекции – азитромицин в дозе 500 мг 3 р/день в течение 3 недель. • При хламидийной и микоплазменной инфекции – доксициклин в дозе 100 мг 2 р/день в течение 10 дней. • При инфекции трихомонадной этиологии – метронидазол в дозе 500 мг 3 р/день в течение 14 дней

Таблица 2. АМП при разных видах урологического вмешательства	
Вмешательство	Рекомендации по применению АМП
Уродинамика	Нет преимуществ перед плацебо
Цистоскопия	Строго рекомендовано не применять АМП
Дистанционная литотрипсия	Нет доказательств уменьшения уровня инфекции
Уретероскопия	Рекомендовано применять АМП
ПНЛТ	Рекомендована 1 доза АМП
ТУРПЖ	Рекомендовано применять АМП
ТУР мочевого пузыря (опухоль)	Рекомендовано применять АМП у пациентов с высоким риском инфекции
Биопсия ПЖ	Риск не зависит от вида биопсии (расширенная или стандартная), размера иглы, использования инъекций с анестетиком и применения клизмы. Рекомендовано использовать фторхинолоны, фосфомицина трометамол или выбирать АМП в соответствии с посевом содержимого прямой кишки

Кроме этого были рассмотрены основные аспекты лечения гангрены Фурнье (некротизирующий фасциит промежности и наружных гениталий). Для этого был осуществлен литературный поиск с 1980 по 2017 год. Уровень смертности вследствие данного состояния, согласно разным источникам, колеблется в пределах 5-10%. Основными факторами риска являются сахарный диабет, высокий индекс массы тела и пожилой возраст.

Возможно использование следующих вариантов антибиотикотерапии:

- пиперацилин/тазобактам в комбинации с ванкомицином;
- имипенем/циластатин;
- меропенем;
- эртапенем;
- цефотаксим в комбинации с метронидазолом или клиндамицином.

Было показано, что смертность не зависит от того, принимают ли АБ больше или меньше 10 дней.

Систематический обзор по технике закрытия раны имеет слабую доказательную базу, однако общепринятым считается, что при дефекте тканей <50% площади мошонки заживление происходит первичным или вторичным натяжением, а при площади поражения >50% применяют лоскутную пластику.

В отношении вспомогательной терапии (гипербарическая оксигенация, смоченные медом повязки, раствор эдинбургской липы, вакуум-терапия) степень доказательности низкий либо отсутствует вовсе, что требует дальнейшего проведения РКИ.

Ряд докладов касался малоинвазивных методик лечения в урологии. Так, были представлены первые результаты мультицентрового РКИ, которое проводится в 20 академических центрах в Китае. Целью его является оценка эффективности и безопасности мини-ПНЛТ в сравнении со стандартной ПНЛТ для ведения почечных камней размером 20-40 мм.

Было установлено, что мини-ПНЛТ имеет значимые преимущества в уменьшении кровотока, большем количестве пациентов без дренажей, более высоком уровне послеоперационного комфорта и уменьшении количества койко-дней. Для камней >3 см мини-ПНЛТ требует больше операционного времени, однако уровень «без камней» и осложнения были сопоставимы с таковыми в группе сравнения.

В еще одном исследовании сравнивали эффективность супер-мини-ПНЛТ и мини-ПНЛТ для камней >2 см. В результате показатели по времени оказались сопоставимыми, но количество койко-дней при супер-мини-ПНЛТ было значительно меньше (2,6±1,4), чем при мини-ПНЛТ (5,3±2,0; p=0,001).

Особенности профилактики ИМП

Бьорн Вульт (Швеция) в своем докладе поднял вопрос неантибактериального лечения и профилактики острого неосложненного цистита (ОНЦ).

На сегодня неантибактериальными средствами с доказанной эффективностью в лечении ОНЦ являются нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП). Немаловажную роль в облегчении симптомов цистита играет также увеличение количества принятой жидкости. РКИ показали, что в 30%-59% случаев ОНЦ проходит без лечения и только в 2% случаев возникает осложнение в виде острого пиелонефрита, поэтому под вопросом остается эффективность канефрона в лечении данного заболевания.

Для успешной АМП необходимо понимание такого понятия, как внутриклеточные бактериальные сообщества. Механизм их формирования заключается в том, что уропатогенная *E. coli*, проникая в мочевой пузырь, связывается с уроэпителием с помощью фимбрий 1 типа. Основным связывающим белком является уроплакин. Данное взаимодействие индуцирует апоптоз поверхностных эпителиальных клеток и последующую инвазию бактерий в интермиттирующий слой, где формируются так



называемые покоящиеся внутриклеточные резервуары – источник инфекции. Интермиттирующий слой изменяется 1 раз в 6-12 мес, вот почему борьба с рецидивирующим циститом требует столь длительного времени.

Протекторными свойствами в этом плане обладают асимптоматическая бактериурия (подсаживание непатогенных штаммов бактерий в мочевой пузырь), Уго-вахом и местная эстрогенотерапия. Перспективным направлением считается разработка манозидов – синтетических аналогов Д-манозы (простой сахар березы и бука), которые в 200 тыс. раз активнее натуральных препятствуют адгезии *E. coli*. Доказано, что клюквенный сок и лактобактерии не являются эффективной профилактикой рецидивирующих ИМП.

Тема профилактики получила свое продолжение в постерной сессии, посвященной вакцинам для профилактики рецидивирующих ИМП. Был сделан систематический обзор 559 статей, из них релевантными оказались 10, в которых представлены результаты исследований с участием 1766 пациентов. РКИ оказались гетерогенными, поэтому необходимы дальнейшие изыскания, сегодня же на фармацевтическом рынке представлены 3 вакцины для профилактики рецидивов ИМП:

1. Urovac, в состав которой входят 6 убитых серотипов *E. coli*, *P. vulgaris*, *K. pneumoniae*, *M. morganii*, *E. faecalis*, значительно снижала число рецидивов в сравнении с двумя следующими вакцинами.

2. ЕХРЕС4V (4 биококкуляты, О-антиген *E. coli* 4 серотипов), несмотря на эффективность, в то же время вызвала много непредвиденных побочных реакций.

3. Уго-вахом продемонстрировала отличные результаты в профилактике рецидивирующих ИМП и уменьшении дизурии в течение 6 месяцев.

Согласно рекомендациям ЕАУ по перипроцедурной АМП перед урологическими вмешательствами не может быть рекомендована ни одна из альтернативных методик, кроме стандартного культурального исследования мочи.

К неантибактериальным методам асептики относятся:

- Корректные методы мытья и стерилизации инструментов; регулярное и полное мытье операционной и соседних помещений; полная дезинфекция при любой контаминации; тщательное мытье рук (без использования мыла с хлорексидином).

- Обрезание, а не сбривание волос с операционного поля.
- Отказ от механического очищения кишечника.
- Применение при обработке операционного поля раствора йода.

Тактика АМП в зависимости от вида урологического вмешательства с позиции доказательной медицины представлена в таблице 2.

Некоторые исследования, касающиеся профилактики, находятся в стадии доклинического изучения. В Сингапуре осуществлено исследование нового уретрального катетера, покрытого наночастицами серебра, на мышах и свиньях. Этот силиконовый катетер медленно высвобождает ионы серебра и ингибирует инкрустацию и инфекцию, что подтверждается результатами культуральных исследований, в которых наблюдается уменьшение формирования биопленок на катетерах через 2 и 3 нед, без признаков токсичности, что делает их более эффективными, чем коммерческие катетеры.

Антибиотикорезистентность
в урологии

Безусловно, не могли участники конференции не коснуться одной из наиболее острых проблем мировой медицины — распространения устойчивости к АБ, в том числе и у урологических больных.

Медина Поло (Испания) и Томмазо Кай (Италия) в своих докладах акцентировали внимание на том, что сегодня 45% энтеробактерий и 21% *P. aeruginosa*, высеянных в урологических стационарах, являются мультирезистентными. Во всем мире наибольшую проблему представляют собой *Enterobacteriaceae*, продуцирующие БЛРС, карбапенем- и ванкомицин-резистентные энтерококки и метицилин-резистентный золотистый стафилококк (MRSA).

Поводом для беспокойства является также *C. difficile*-ассоциированная диарея, возникающая, по данным литературы, у 20-50% госпитализированных. Указанное осложнение развивается у 11% пациентов после цистэктомии и требует их изоляции ввиду высокой контаминации окружающей среды и устойчивости патогена к спиртсодержащим антисептикам. В Испании

наблюдается рост АБР к *E. coli*, *K. pneumoniae*, *E. faecium*, *P. aeruginosa*, в Европе — энтеробактерий к цефалоспорином и карбапенемам.

В одном из исследований испанские ученые изучали степень распространения мультирезистентных микроорганизмов у пациентов с инфекциями, связанными с медицинскими вмешательствами, госпитализированных в урологические палаты (рис. 1).

Также была представлена информация о корреляции

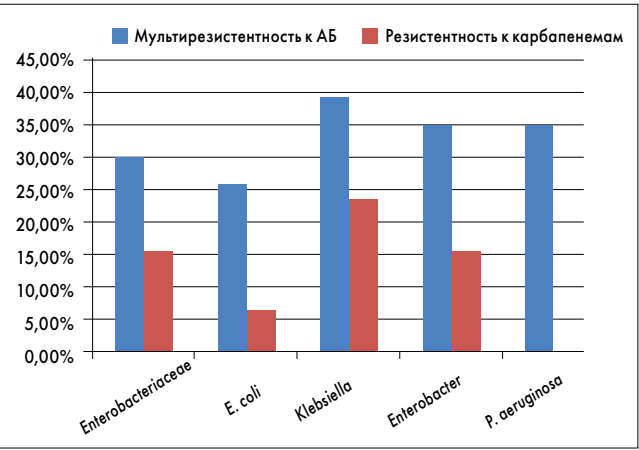


Рис. 1. Степень распространения мультирезистентных микроорганизмов у пациентов с инфекциями, связанными с медицинскими вмешательствами, госпитализированных в урологические палаты

между типом катетера и степенью мультирезистентности (рис. 2).

Факторы риска включали иммуносупрессию, предшествующую ИМП, постоянный уретральный катетер до поступления и мочекаменную болезнь.

Первым шагом в борьбе с АБР является осведомленность о существовании подобной проблемы. Остальные меры включают:

- Корректный подход к выбору эмпирического лечения. В случае неосложненных инфекций предпочтение нужно отдавать фосфомицину и нитрофурантоину, уровень резистентности к которым низкий, а в случае серьезной инфекции (MRSA, *A. baumannii*, *P. aeruginosa*,

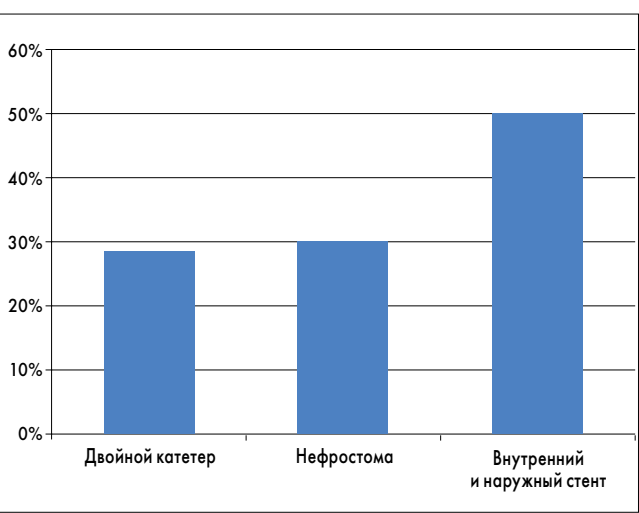


Рис. 2. Корреляции между типом катетера и степенью мультирезистентности микроорганизмов

карбапенемаза-продуцирующие бактерии) использовать антибактериальные препараты, такие как колистин и тигециклин.

- Путь введения, доза и длительность приема АБ должны быть адекватными и основываться на результатах посева мочи.
- Периоперационно АБ должны назначаться только при инфекционных заболеваниях, а не рутинно в первые 24 ч после операции.
- Асимптоматическая бактериурия подлежит лечению только у беременных женщин и при инструментальных вмешательствах.

Конгресс EAU в который раз подтвердил свой статус одного из наиболее важных мероприятий в европейской урологии. Участники форума получили не только теоретические знания относительно инноваций в вопросах диагностики, лечения и профилактики урологических заболеваний, но и четкие рекомендации применения теории в рутинной клинической практике.

Подготовила Анна Кирпач



АНОНС

Национальная академия медицинских наук Украины
Государственное учреждение «Институт урологии НАМН Украины»
Ассоциация урологов Украины
Ассоциация сексологов и андрологов Украины
Национальная медицинская академия последипломного образования
им. П. Л. Шупика МЗ Украины

«Конгресс Ассоциации урологов Украины»

14-16 июня, г. Киев

Место проведения:
Торгово-промышленная палата Украины (Львовская площадь)

Ассоциация урологов Украины приглашает специалистов и всех желающих принять участие в работе Конгресса Ассоциации урологов Украины, который традиционно пройдет в Торгово-промышленной палате Украины и на базе Института урологии НАМН Украины (ул. В. Винниченко, 9а).

Председатель оргкомитета: профессор С.А. Возианов

Контакты:

Л.Н. Старцева — ученый секретарь Института урологии НАМН Украины.
О.В. Шуляк — главный секретарь Ассоциации урологов Украины.

Сайт — <http://www.inurol.kiev.ua>

Тел.: (044) 486-66-60

e-mail: amnurol@ukr.net

АНОНС

Науково-практична конференція

«Досягнення та перспективи
сучасної сексології та андрології»

17-18 травня, м. Київ



До участі в заході запрошуються лікарі — сексологи й андрологи, а також фахівці суміжних спеціальностей та всі бажаючі.

Організація, відповідальна за проведення заходу: ДУ «Інститут урології» НАМН України (01053, м. Київ, вул. В. Винниченка, 9а, тел. (044) 486-50-54)

Перелік країн-учасниць: Україна, Білорусь, Молдова, Вірменія, Казахстан, Німеччина, Польща, Іспанія.

Основні теми конференції:

- Діагностика й лікування в сучасній сексології та андрології.
- Андрогенний дефіцит.
- Передчасна еякуляція.
- Хірургічне лікування сексологічних і андрологічних проблем, вікова сексологія й андрологія.
- Інфекції, що передаються статевим шляхом.

Робочі мови: українська, російська, англійська.

Попередня програма

17 травня
08:00-09:00 — Реєстрація учасників
08:00-18:00 — Робота виставок фірм — спонсорів заходу
09:00-11:00 — Круглий стіл
11:00-11:30 — Кава-брейк
11:00 — Офіційне відкриття конференції
11:15-13:45 — Сателітний симпозіум фірми «Про-Фарма»
13:45-14:30 — Обід
14:30-17:00 — Пленарне засідання

18 травня
09:00-11:00 — Секційне засідання
11:00-11:30 — Кава-брейк
11:30-13:30 — Секційне засідання
13:30-14:30 — Обід
14:30-16:00 — Секційне засідання
16:00 — Закриття конференції

Оргкомітет

Щодо заявок на виступ і подання матеріалів (повноцінні статті) для публікації в журналі «Здоров'я чоловіка» звертатися за e-mail: sexology@sexology.com.ua І.І. Горпинченко.

Диагностическое значение гемоспермии в андрологической практике

Гемоспермия (гематоспермия) – синдром, характеризующийся наличием крови в эякуляте. В статье рассказывается об основных этиологических причинах возникновения гемоспермии у мужчин разного возраста, представлены классификация этих причин, а также диагностический алгоритм их поиска.

Эпидемиология

Эпидемиология гемоспермии указывает на ее невысокое распространение в мировой популяции, а средние показатели колеблются, по разным данным, от 1 до 14% [1-3]. Считается, что лишь 2% случаев гемоспермии свидетельствуют о появлении злокачественных заболеваний, однако этот показатель может повышаться в пожилом возрасте до 14% [4]. Существует высокий риск наличия рака предстательной железы (РПЖ) у людей с гемоспермией, хотя, по данным литературы [5], последняя возникает всего лишь у 0,5% пациентов с верифицированным РПЖ. В то же время некоторые авторы [6] указывают на значительный уровень гемоспермии (45,3%) при РПЖ, что ставит поиск вышеуказанной нозологии во главу диагностического алгоритма.

Опубликованы научные данные о том, что гемоспермия наблюдается чаще всего у лиц моложе 40 лет и имеет чаще всего доброкачественную природу. В ряде случаев гемоспермия не нуждается в лечении и проходит самостоятельно, однако ухудшение в связи с этим качества жизни мужчины в течение >2 нед ассоциировано

с наличием беспокойства у пациента и требует вмешательства врача. Значимо ухудшает качество жизни пациента длительно существующая гемоспермия, характеризующаяся рецидивирующим, болезненным или рефрактерным к терапии течением. Подобное встречается при специфическом поражении структур простатовезикулярного комплекса, особенно туберкулезного генеза. Так, пациенты мужского пола с уротуберкулезом половых органов обращались за медицинской помощью с признаками гемоспермии в 7,1% [7].

Этиология

Гемоспермия бывает истинная (из структур семенных пузырьков, яичек и их придатков) и ложная (из структур семявыносящих путей – уретры). Традиционная этиопатогенетическая классификация дифференцирует гемоспермию на:

- воспалительную (абактериальный процесс);
- инфекционную (наличие специфической и неспецифической микробной флоры);
- калькулезную (микролиты в протоках, кальцинаты);

- аномалийную (кисты, аномалии сосудов);
- обструктивную;
- опухолевую (рак семенных пузырьков, РПЖ);
- сосудистую (варикозное расширение вен малого таза);
- травматическую;
- ятрогенную (простатэктомия) и связанную с осложнениями ряда системных заболеваний (обмен мочевого кислоты).

Также гемоспермию разделяют топически, по уровню происхождения из различных анатомических структур (предстательная железа (ПЖ) и семенной бугорок, уретра, семенной канатик, семенные пузырьки или придаток яичка) [8]. Причины гемоспермии изложены в таблице 1.

Достаточно дискуссионным представляются нам результаты исследования сборной статистики [9], указывающие на высокий риск развития гемоспермии (от 5,1 до 89%) после трансректального ультразвукового исследования (ТРУЗИ) со спонтанным исчезновением клиники в среднем через 3,5 недели. В случаях мочевого туберкулеза гемоспермия встречается



И.И. Горпинченко



В.В. Спиридоненко

примерно в 10-14% [10]. Достоверная ассоциация гемоспермии у мужчин старше 30 лет установлена у лиц с метаболическим синдромом или его изолированными проявлениями (гиперурикемия, ожирение, симптоматическая артериальная гипертензия, АГ) [11], дефицитом протромбина, инфицированием *HSV-2* [12], наличием болезни Виллебранда [13], паразитарных кист в структурах простатовезикулярного комплекса, контаминации *Ureaplasma urealyticum* нижних половых путей [14] и т. д.

Важная роль в верификации гемоспермии отводится лучевым методам диагностики. Диагностическую ценность в этом случае играет методика ТРУЗИ, которое может предвещать более точный метод – магнитно-резонансную томографию (МРТ) в различных модификациях. Регистрация наличия кровотечения может выполняться с помощью МРТ в режиме T1-взвешенного изображения, по данным которого «старое» кровоизлияние дает более интенсивный сигнал, а методика с контрастированием позволяет верифицировать очаги злокачественного процесса.

Диагностическая тактика при гемоспермии различного генеза

Этапы диагностического исследования пациентов:

1. Осмотр: общий, наружных гениталий, ректальный (после выполнения теста на определение уровня простат-специфического антигена – ПСА);

2. Клинический анализ крови и мочи, биохимические тесты (креатинин, мочевая кислота, общий белок, печеночные пробы, липидограмма и т. д.), серологические исследования (реакция Вассермана), тесты на гепатиты В и С, ВИЧ-тест.

3. Специализированные тесты (табл. 2).

Несмотря на то что, по данным литературы, гемоспермия в большинстве случаев носит доброкачественный характер и является транзиторной, к ее появлению следует относиться серьезно. Последовательно нужно исключить наличие хронического воспаления и злокачественного заболевания структур простатовезикулярного комплекса [15]. Учитывая, что для каждого возрастного отрезка жизни мужчины характерны различные заболевания или состояния (период юношеской гиперсексуальности с частыми мастурбационными эксцессами; высокий уровень контаминации половыми инфекциями у мужчин молодого возраста; наличие возрастных патологий и высокого риска развития РПЖ у пожилых), алгоритм диагностики гемоспермии должен базироваться именно на возрастной градации заболеваний [16, 17].

Продолжение на стр. 8.

Таблица 1. Основные причины гемоспермии	
Этиология гемоспермии	Нозология
Воспалительная	Орхит, эпидидимит, уретрит, простатит (острый, хронический, бактериальный или абактериальный), простатовезикулит, ксантогранулематозный простатит, простатодиния
Инфекционная	ВИЧ-инфекция, цитомегаловирусная инфекция, урогенитальный туберкулез (специфический простатовезикулит, орхоэпидидимит или колликулит), шистосомоз, хламидиоз, герпетическая инфекция (<i>Herpes simplex virus, HSV</i>), уреоплазмоз (<i>Ureaplasma urealyticum</i>), гонорея, сифилис, вирусная инфекция Зика, инфицирование <i>Enterococcus faecalis</i> , сальмонеллами
Калькулезная	Конкременты семенных пузырьков, семявыносящего протока, протоков простатических ацинусов
Кистозная дегенерация (аномалия структуры)	Кисты семявыносящего протока, семенных пузырьков (солитарные кисты, кистозная дегенерация семенных пузырьков) в сочетании с аутосомно-доминантным поликистозом почек, дермоидные кисты срединной линии, киста центральной зоны ПЖ, киста Мюллера протока
Обструктивная	Сужение протоков семенных пузырьков, дивертикулез семенных пузырьков, обструкция семявыбрасывающего протока, стриктура заднего отдела уретры, обструкция уретры в результате доброкачественной гиперплазии ПЖ (ДГПЖ). Муковисцидоз с поражением семенных пузырьков
Опухолевая	Опухолевые образования различной патоморфологической структуры в зоне семенного холмика, простатического отдела уретры; аденомиоз семенных пузырьков, кондиломатоз уретры и ее наружного отверстия; ангиолейомиома яичка; сперматогенные опухоли яичка; аденокарцинома и карцинома семенных пузырьков, меланома, рак или саркома ПЖ, опухоли мочевого пузыря и аноректальной зоны с инвазией в соседние органы
Сосудистая	Аномалии вен задней уретры (артериовенозные мальформации), кавернозная гемангиома семенных пузырьков, телеангиоэктазии ПЖ, гемангиомы других локализаций простатовезикулярного комплекса; венозная гипертензия как результат хронического застоя в структурах малого таза; дефицит протромбина, вено-венозная фистула
Травматическая	Частые коитусы или мастурбационные эксцессы; травма промежности, таза, яичек
Соматическая	Заболевания крови (болезнь Виллебранда, гемофилия, тромбоцитопеническая пурпура); синдром Циннера с гипоплазией семенных пузырьков; амилоидоз; АГ; лейкопения (лейкоз) с отсевами в яички; лимфома с очагами отсева в простатовезикулярный комплекс; подагра (гиперурикемия); хронические заболевания печени (осложненные нарушением свертываемости крови, цирроз печени, в т. ч. и вирусного генеза); реноваскулярные заболевания
Ятрогенная	Прием лекарственных препаратов (ацетилсалициловая кислота, варфарин, гепарин и его производные, дезагреганты (пентоксифиллин), олигомерные пептиды, экстракт померанца, ингибиторы протеазы ВИЧ, серратиопептидаза, диклофенак и др.). Лучевая терапия (брахитерапия; лучевая терапия, сообщаемая на область проекции простатовезикулярного комплекса). Инструментальные малоинвазивные вмешательства (катетеризация мочевого пузыря, уретроскопия, генитография, ТРУЗИ, биопсия семенных пузырьков, простаты, яичка, инъекции в ПЖ или парапростатические блокады). Оперативные вмешательства (постгеморроидальная склеротерапия, орхидэктомия, классическая внутрипузырная аденомэктомия, криохирургия ПЖ, вазэктомия, простатэктомия лазерная, травма семенного пузырька интраоперационная)

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

Редакційна колегія

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

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

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

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

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

Газету віддруковано у ТОВ «Видавничий дім, «Аванпост-Прим», м. Київ-35, вул. Сурикова, 3/3.
Підписано до друку .05. 2018 р.
Замовлення № Наклад 15 000 прим.

Здоров'я України
МЕДИЧНА ГАЗЕТА

Шановні читачі!

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

Для редакційної передплати на видання необхідно:

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

НАШІ РЕКВІЗИТИ:

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

Тематичні номери

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

НАШІ РЕКВІЗИТИ:

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

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



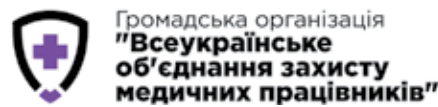
Диагностическое значение гемоспермии в андрологической практике

Продолжение. Начало на стр. 6.

Таблица 2. Алгоритм диагностических процедур при гемоспермии различного генеза	
Нозология	Диагностические методы исследования
Уретрит неспецифический	3-стаканная проба мочи. Анализ выделений цитологический. ПЦР (полимеразной цепной реакции)-тесты на ТОРЧ-инфекции. Бактериологический анализ из уретры
Уретрит специфический	ПЦР на микобактерии туберкулеза, гонорею, трихомониаз. Культуральные тесты на трихомониаз. Вирусологические исследования. Реакция Вассермана. Темнопольная микроскопия – поиск <i>Treponema pallidum</i> . Уретроскопия сухая
Простатит	3-стаканная проба мочи. Анализ секрета ПЖ цитологический. ПЦР-тесты на ТОРЧ-инфекции. Бактериологический анализ секрета ПЖ. УЗИ, ТРУЗИ ПЖ и семенных пузырьков. МРТ малого таза с внутривенным контрастированием
Везикулит	3-стаканная проба мочи. Анализ секрета ПЖ цитологический. ПЦР-тесты на ТОРЧ-инфекции. Бактериологический анализ секрета ПЖ. УЗИ, ТРУЗИ ПЖ и семенных пузырьков. МРТ ПЖ и семенных пузырьков с внутривенным контрастированием. Генитография (везикулография). Анализ спермы цитологический и бактериологический. Исключение специфического процесса (посев на микобактерии, трихомонады, ПСА)
Колликулит	3-стаканная проба мочи. Анализ выделений цитологический. ПЦР-тесты на ТОРЧ-инфекции. Бактериологический анализ из уретры. Анализ эякулята. ТРУЗИ. Уретроскопия. МРТ ПЖ с контрастированием
Травма структур простатовезикулярного комплекса	3-стаканная проба мочи. Анализ выделений цитологический. ТРУЗИ, МРТ с контрастированием. Цистоскопия
Гемоспермия неясного генеза	3-стаканная проба мочи. Анализ секрета ПЖ цитологический. ПЦР-тесты на ТОРЧ-инфекции. Бактериологический анализ секрета ПЖ. УЗИ, ТРУЗИ ПЖ и семенных пузырьков. МРТ ПЖ и семенных пузырьков с внутривенным контрастированием. Генитография (везикулография). Анализ спермы цитологический и бактериологический. Исключение специфического процесса (посев на микобактерии, трихомонады, ПСА). Спиральная КТ с внутривенным усилением (иногда с выполнением ангиографии). Определение клиренса креатинина, уровня мочевой кислоты, оксалатов
ДГПЖ	Анализ мочи 3-стаканный. Анализ секрета ПЖ цитологический. Посев мочи и секрета ПЖ на флору. Цистоскопия. ТРУЗИ, МРТ с контрастированием, рентген органов грудной клетки, ПСА, клинический анализ крови в динамике, статическая скинтиграфия костей и др.

Литература

- Hakky T.S. Editorial Comment: Step-by-step Laparoscopic Vesiculectomy for Hematospermia. Int Braz J Urol. – Jul-Aug; 2017;43(4):784.
- Drake T., Hanna L., Davies M. Haematospermia. BMJ. – Nov 10;2016:355.
- Mittal P.K., Camacho J.C., Sahani D.V. et al. Hematospermia Evaluation at MR Imaging. Radiographics. – Sep-Oct; 2016;36(5):1373-89.
- Suh Y., Gandhi J., Joshi G. et al. Etiologic classification, evaluation, and management of hematospermia. Transl Androl Urol. – Oct; 2017;6(5):959-972.
- Han M., Brannigan R.E., Antenor J.A. et al. Association of hematospermia with prostate cancer. J Urol. – 2004;172:2189-92.
- Rietbergen J.B.W., Kruger A.E.B., Kranse R. et al. Complications of transrectal ultrasound-guided systematic sextant biopsies of the prostate: evaluation of complication rates and risk factors within a population-based screening program. Urology. – 1997; 49:875-80.
- Кульчавеня Е.В., Жукова И.И., Холтобин Д.П., Брижатюк Е.В. и др. Демографические и клинические особенности современного туберкулеза мочеполовой системы // Мед. альянс. – 2013. – № 4. – С. 71-77.
- Munkelwitz R., Krasnokutsky S., Lie J. et al. Current Perspectives on Hematospermia: A Review. J Androl. – 1997;18:6-14.
- Manoharan M., Ayyathurai R., Nieder A.M. et al. Hematospermia following transrectal ultrasound-guided prostate biopsy: a prospective study. Prostate Cancer Prostatic Dis. – 2007;10:283-7.
- Kapoor R., Ansari M.S., Mandhani A. et al. Clinical presentation and diagnostic approach in cases of genitourinary tuberculosis. Indian J Urol. – 2008;24:401.
- Close C.F., Yeo W.W., Ramsay L.E. The association between hematospermia and severe hypertension. Postgrad Med J. – 1991;67:157-8.
- Bamberger E., Madeb R., Steinberg J. et al. Detection of sexually transmitted pathogens in patients with hematospermia. Isr Med Assoc J. – 2005;7:224-7.
- Minardi D., Scortechini A.R., Milanese G. et al. Spontaneous recurrent hematuria and hematospermia: Unique manifestations of von Willebrand disease type I. Case report. Arch Ital Urol Androl. – 2016; 88:62-3.
- Golan S., Slomov E., Kra-Oz Z. et al. Detection of sexually transmitted pathogens in patients with hematospermia. Harefuah. – 2005;144:630-3, 76.
- Спиридоненко В.В. Хронічний калькульозний простатит: етіологія, патогенез, діагностика та сучасні методи лікування // Здоров'є мужчини. – 2016. – № 4(59). – С. 6-9.
- Горпинченко І.І., Гурженко Ю.М., Спиридоненко В.В. Сучасні дані про вплив хронічного запалення в патогенезі доброякісної гіперплазії передміхурової залози і раку передміхурової залози // Здоров'є мужчини. – 2014. – № 4. – С. 91-94.
- Горпинченко І.І., Гурженко Ю.М., Спиридоненко В.В. Можливості впливу фітокорекції на пригнічення процесів доброякісної гіперплазії передміхурової залози в осіб із супутніми хронічними запальними захворюваннями передміхурової залози // Здоров'є мужчини. – 2016. – № 1(56). – С. 121-126.



Громадська організація «Всеукраїнське об'єднання захисту медичних працівників»



На запитання читачів відповідає юрист громадської організації «Всеукраїнське об'єднання захисту медичних працівників» (ГО «ВОЗМП») Лілія Секелик.

? Я закінчила інтернатуру у 2013 р., маю сертифікат за спеціальністю «Стоматологія», дійсний до 30 червня 2018 року, трудової книжки немає. Які курси я можу пройти, щоб не втратити сертифікат, якщо в мене відсутній стаж? У деканаті ФПДО мені пропонують записатися на вузькопрофільну спеціалізацію зі стоматології або на 2-місячне стажування, аргументуючи це тим, що в мене відсутні стаж і трудова книжка (зазвичай курси для підтвердження сертифіката тривають 1 місяць). Що робити?

Відповідно до пункту 1 розділу II Положення про порядок проведення атестації лікарів, затвердженого наказом Міністерства охорони здоров'я (МОЗ) України від 19 грудня 1997 р. № 359 (далі – Положення № 359), особи, які не працювали більше трьох років за конкретною лікарською спеціальністю, та особи, які своєчасно не пройшли атестацію на кваліфікаційну категорію або яким відмовлено в присвоєнні другої кваліфікаційної категорії, не можуть займатися лікарською діяльністю за цією спеціальністю без попереднього проходження стажування відповідно до вимог Положення про порядок направлення на стажування лікарів, які

не працювали за спеціальністю більше трьох років, і про порядок їх подальшого допуску до лікарської діяльності, затвердженого наказом МОЗ України від 17 березня 1993 року № 48 (далі – Положення № 48).

Пунктом 3 Положення № 48 передбачається, що лікар, який не працює більше трьох років за конкретною лікарською спеціальністю, не може займатися лікарською діяльністю з цієї спеціальності і повинен бути направлений на стажування.

Стажування лікарів здійснюється в інститутах удосконалення лікарів або на факультетах удосконалення лікарів при медичних інститутах і університеті.

Направлення лікарів на стажування здійснюється відділом охорони здоров'я Ради Міністрів Республіки Крим, управліннями охорони здоров'я обласних і Севастопольської міської державних адміністрацій, департаментом медицини та соціального захисту Київської міської державної адміністрації.

Термін стажування (від одного до шести місяців) визначається лікареві у кожному випадку окремо органом охорони здоров'я, що направляє його на стажування.

Перед направленням лікар на час стажування зараховується органом охорони здоров'я на посаду лікаря-стажиста в установу охорони здоров'я. Час стажування зараховується до стажу роботи із спеціальності.

Після закінчення стажування лікарі проходять атестацію на визначення знань та практичних навичок згідно з підпунктами 2.1, 2.3 Положення № 359. Лікарю, який успішно пройшов атестацію на визначення знань та практичних навичок із присвоєнням (підтвердженням) звання

«лікар-спеціаліст», заклад освіти видає сертифікат встановленого зразка (додаток 2 до Положення № 359).

Враховуючи зазначене, вам необхідно пройти стажування (термін стажування повинен визначатись окремо), а після цього – атестацію з підтвердженням звання, про що буде видано сертифікат встановленого зразка.

У разі відмови від проходження підтверджувальної атестації вас буде переведено на посаду лікаря-стажиста; повторну атестацію на підтвердження звання лікаря-спеціаліста ви зможете пройти не раніше ніж через рік після переведення на посаду лікаря-стажиста.

? Які посадові особи державних закладів охорони здоров'я зобов'язані заповнити декларацію до 1 квітня?

Не заповнюють Е-декларації всі посадові особи державних та комунальних закладів охорони здоров'я (ЗОЗ).

Винятком є керівники ЗОЗ центрального, обласного, районного, міського (міст обласного значення, міст Києва та Севастополя) рівня, для яких обов'язок щодо подання Е-декларації залишився.

Обов'язок подати декларацію покладено виключно на керівника – головного лікаря. Законодавець не визначив інших категорій осіб, зобов'язаних заповнювати Е-декларацію. Навіть якщо ЗОЗ має статус центрального, обласного, районного, міського (міст обласного значення, міст Києва та Севастополя), ані заступники головного лікаря, ані керівники структурних підрозділів, ані головний бухгалтер Е-декларацію не заповнюють.

МІЖДИСЦИПЛІНАРНІ ПРОБЛЕМИ

УРОЛОГІЯ

В.В. Спиридоненко 40-41

H. Park	50
---------------	----

I.O. Дудар	26-29
------------------	-------

И.И. Горпинченко, В.В. Спиридоненко 6, 8

К.А. Владиченко, О.М. Юзько, Т.А. Юзько, В.О. Юзько, А.В. Андрієць..... 10

здоров'ї чоловіків.....43

EAU-2018: в фокусе – онкоурология 12-13

В. Грюнвальд, М. Дитрих, Г. Понд 14-15

Всемирный день борьбы против рака 34-35

Урофурагін

Фурагін, таблетки 50 мг

**Перший фурагін
без рецепту⁷**

Швидка та максимальна концентрація
30 хв.
фурагину в плазмі та сечі^{1, 2, 3}

Таблетка
Не містить лактози¹

- Швидка та максимальна концентрація¹
- Низька вірогідність резистентності до 3%^{1, 3, 6}
- 95,7% чутливість до E. coli⁴
- Перша лінія терапії ІСШ^{3, 4, 5}

Цистит? Уретрит?

Урофурагін, таблетки №30:

Склад: 1 таблетка містить 50 мг фурагіну. Показання: інфекції нижніх сечовивідних шляхів. Протипоказання: гіперчутливість до похідних нітрофурану або до якої-небудь з допоміжних речовин, вагітність і період годування груддю, ниркова недостатність, недостатність глюкозо-6-фосфатдегідрогенази, порфірія. Найчастіші побічні реакції: нудота (8%), головний біль (6%) і надмірний метеоризм (1,5%). Інші симптоми спостерігали не більше як у 1% пацієнтів. Реєстраційне посвідчення №УА.15368/01/01.

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

Найбільш придатний для емпіричного вибору препарату для терапії ІСШ⁴

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

1. Інструкція для медичного застосування лікарського засобу Урофурагін. 2. Mantoukis P, Kartunien P. Pharmacokinetics of furagin, a new nitrofurantoin congener, in human volunteers. Int J Clin Pharmacol Biopharm. 1979 Jun; 1:190-244-70. 3. 3.0. Суттєві, сучасні підходи к промисловості та ліцензійній індустрії медичної діагностики, лікування та лікування - Казахстан №8, 2016. 4. Перепанова Т.С., Козлов Р.С., Емпиричний вибір антибактеріальних препаратів при неосложнённой инфекции нижних мочевых путей: исследование резистентности возбудителей «АДАМЕД» - ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ И КЛИНИЧЕСКАЯ УРОЛОГИЯ №2, 2012. 5. M. Grabo, K. Bartoletti, R. Bartoletti. Guidelines on Urological Infections. European Association of Urology 2015. 6. Bernd Wiedemann, Anke Hiesig Z and Peter Hiesig Z. Uncomplicated Urinary Tract Infections and Antibiotic Resistance-Epidemiological and Mechanistic Aspects. Antibiotics 2014, 3, 341-352. 7. За даними <http://www.drugs.com/ua/> на 02.2018. 8. Stamatiou C, Bova C. Sex-induced cystitis - Patient burden and other epidemiological features. Clin Exp Obstet Gynecol. 2005;32(2):180-2.

К.А. Владиченко, к. мед. н., кафедра урології та нейрохірургії, **О.М. Юзько**, д. мед. н., професор, завідувач кафедри акушерства і гінекології, президент Української асоціації репродуктивної медицини, Вищий державний навчальний заклад України «Буковинський державний медичний університет», **Т.А. Юзько**, к. мед. н., директор, **В.О. Юзько**, лікар акушер-гінеколог, **А.В. Андрієць**, лікар акушер-гінеколог, КЗОЗ «Медичний центр лікування безпліддя», м. Чернівці

Аналіз ефективності застосування комплексу ФертилМен Плюс™ у лікуванні чоловічого безпліддя

Близько 15% подружніх пар у всьому світі мають проблеми з природним настанням вагітності [1-5]. Згідно з даними Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ), загальна частка фактора чоловічого безпліддя сягає 50% [2]. За даними дослідників, встановити етіологічний фактор зниження фертильності в чоловіків не вдається в 30-75% випадків [3].

На цей час оксидативний стрес є доведеним патогенетичним фактором при багатьох формах порушення фертильності у чоловіків. При цьому стані порушується баланс про- та антиоксидантних систем сперми. Надмірна активація прооксидантної системи призводить до порушення морфофункціонального стану сперматозоїдів, що доведено багатьма дослідженнями [4]. При оксидативному стресі відбувається порушення мембран і внутрішньоклітинних структур сперматозоїдів.

У ході досліджень встановлено, що надмірно високі рівні показників прооксидантної системи спостерігаються в 40% чоловіків із діагнозом «чоловіче безпліддя». Використання медикаментозних препаратів із антиоксидантною дією зменшує пошкодження мембран, ультраструктурних елементів та фрагментацію ДНК сперматозоїдів [5].

Порівняно з успіхами, досягнутими в лікуванні жіночого безпліддя, терапія чоловічої неплідності залишається малоефективною [2, 3]. Останніми роками спостерігається стійка тенденція до збільшення числа безплідних чоловіків [5]. Тому дослідження етіології, патогенезу, діагностики й лікування чоловічого безпліддя вважається пріоритетним напрямом сучасної андрології та репродуктології.

Мета дослідження. Провести аналіз ефективності застосування засобу ФертилМен Плюс™ при безплідді в чоловіків.

Матеріал і методи. Проаналізовано результати обстеження та лікування в 57 чоловіків. У 1-шу групу увійшло 30 чоловіків із ОАТ (олігоастенотератозооспермія) синдромом. 2-гу групу сформовано з 27 чоловіків

із тяжкою формою цього синдрому. У всіх пацієнтів було виключено наявність інфекцій статевої системи. Учасникам обох груп було призначено ФертилМен Плюс™ внутрішньо по 2 таблетки 2 рази на добу впродовж 3 місяців. Сперміологічне дослідження проводилося до початку лікування та наприкінці. Дослідження спермограм виконано (згідно з рекомендаціями ВООЗ 2000 р.) за допомогою інвертованого мікроскопа Olympus CKX41 в камері Makler. Статистичний аналіз отриманих даних здійснювався за допомогою програми Statistica.

Результати дослідження та їх обговорення. Середній вік чоловіків, які звернулися для обстеження, становив $32,49 \pm 9,14$ року, що демонструє загальну вікову тенденцію в чоловіків у плануванні дітей. У цьому віці при слабкій статевої конституції вже можуть стартувати початкові зміни PADAM-синдрому, що зумовлює особливості прогнозу й тактики корекції субфертильних станів [1].

Треба зазначити, що в 1-й групі під час лікування в двох парах завагітніли жінки. Порівняльний аналіз результатів дослідження в 1-й групі виявив, що після проведеного курсу лікування виявлена тенденція до значного збільшення об'єму еякуляту, кількості сперматозоїдів в 1 мл, відсотку сперматозоїдів категорії А та зниження відсотка нерухомих сперматозоїдів категорії D (табл.).

На тлі прийому ФертилМен Плюс™ спостерігаються певні зміни розподілу сперматозоїдів по групах. Визначено збільшення відсотка сперматозоїдів категорії А та С, що зумовлено тенденцією до зменшення кількості нерухомих сперматозоїдів. Це вказує на виражений

терапевтичний ефект не тільки на кількісні, але й на якісні показники сперми.

При побудові матриці кореляції та проведенні кореляційного аналізу встановлено, що до проведення курсу лікування існує ймовірний ($p < 0,05$) зв'язок між:

- кількістю сперматозоїдів в 1 мл і відсотком сперматозоїдів із нормальною морфологією -0,675888;
- кількістю сперматозоїдів в 1 мл і відсотком сперматозоїдів із патологічною морфологією -0,675888;
- загальною кількістю сперматозоїдів в еякуляті та відсотком сперматозоїдів із нормальною морфологією 0,697585;
- загальною кількістю сперматозоїдів в еякуляті та відсотком сперматозоїдів із нормальною морфологією -0,697585.

Після курсу лікування виявлено вірогідний ($p < 0,05$) кореляційний зв'язок між:

- відсотком сперматозоїдів категорії А та відсотком сперматозоїдів із нормальною морфологією 0,832999;
- відсотком сперматозоїдів категорії А та відсотком сперматозоїдів із патологічною морфологією -0,832999.

Інтерпретація результатів кореляційного аналізу вказує на зміщення акценту вірогідних зв'язків морфології сперматозоїдів із загальною кількістю на рухомість.

Зіставлення результатів кореляційного аналізу вказує на появу ймовірного зв'язку між відсотком сперматозоїдів із нормальною морфологією та відсотком сперматозоїдів категорії А після курсу лікування (рис. 1-2). Будова лінії тренда свідчить про активізацію рухомості сперматозоїдів із нормальною морфологією після курсу лікування.

У 2-й групі виявлено покращення показників спермограми в 55,85% пацієнтів. Це проявлялось у збільшенні кількості сперматозоїдів від поодиноких у полі зору до $2,31 \pm 1,09$ млн в 1 мл та збільшенні сперматозоїдів категорії А на $11,63 \pm 3,11\%$. Решту показників спермограм у цій групі було складно обробити статистично.

Як показали результати дослідження 1-ї групи, терапевтична дія засобу ФертилМен Плюс™ покращує такі показники спермограми, як об'єм еякуляту, кількість сперматозоїдів, та збільшує відсоток сперматозоїдів категорії А. Отримані результати вказують на здатність ФертилМен Плюс™ зменшувати ступінь арешту сперматогенезу, здійснювати позитивну метаболічну й антиоксидантну дію. У 2-й групі покращення спермограм у 55,85% пацієнтів треба трактувати як значуще досягнення, оскільки в цю групу було включено пацієнтів із тяжкими субфертильними та інфертильними станами.



К.А. Владиченко



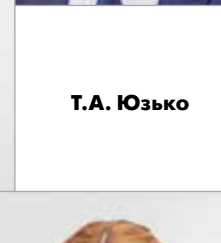
О.М. Юзько



Т.А. Юзько



В.О. Юзько



А.В. Андрієць

Висновки

1. Терапевтична дія комплексу ФертилМен Плюс™ призводить до збільшення таких показників спермограми, як об'єм еякуляту, кількість сперматозоїдів і відсоток сперматозоїдів категорії А.
2. На тлі тяжких субфертильних станів покращення спермограм після курсу терапії ФертилМен Плюс™ виявлено в 55,85% пацієнтів.

Перспективи подальших досліджень

За даними дослідників, ідіопатичні форми порушення фертильності в чоловіків спостерігаються в 30-75% випадків. Ці патологічні стани трактуються як арешт сперматогенезу з невідомих причин. Сьогодні для виявлення факторів, що спричиняють ідіопатичні форми порушення фертильності, спрямовано багато досліджень. На жаль, такі фактори неможливо діагностувати під час стандартного обстеження, це потребує більш поглиблених методів (визначення конденсації хроматину, акросомальної реакції та капоцитатії, фрагментації хромосом, з'ясування ультраструктурної морфології сперматозоїдів). Пошук і розробка медикаментозних засобів, які б покращували показники спермограми та мали сперматопротекторну дію, є перспективним.

Список літератури знаходиться в редакції.

УДК 616. 699(575.2)(04)



Таблиця. Аналіз даних спермограм пацієнтів 1-ї групи до та після проведеного курсу лікування ($x \pm Sx$)		
Показники	До лікування (n=30)	Після лікування (n=30)
Час розрідження, хв	$20,86 \pm 2,52$	$25,51 \pm 9,51$
В'язкість, см	$0,16 \pm 0,14$	$0,16 \pm 0,81$
Об'єм, мл	$2,82 \pm 1,30$	$3,25 \pm 1,23$
Кількість сперматозоїдів в 1 мл еякуляту, млн	$16,82 \pm 12,72$	$29,58 \pm 13,91$
Кількість сперматозоїдів в еякуляті, млн	$38,86 \pm 26,67$	$90,52 \pm 41,06$
Категорія А (рух швидкий, прямолінійний),%	$15,59 \pm 9,05$	$27,31 \pm 13,49$
Категорія В (рух повільний прямолінійний),%	$20,91 \pm 7,36$	$14,11 \pm 6,14$
Категорія С (рух непрямоїнійний),%	$19,60 \pm 8,20$	$29,01 \pm 12,71$
Категорія D (нерухомі сперматозоїди),%	$43,90 \pm 8,74$	$30,18 \pm 9,61$
Сперматозоїди з нормальною будовою, %	$24,82 \pm 6,04$	$24,65 \pm 10,10$
Патологічні сперматозоїди, %	$75,17 \pm 6,04$	$75,34 \pm 10,10$

Примітки. n – кількість спостережень.

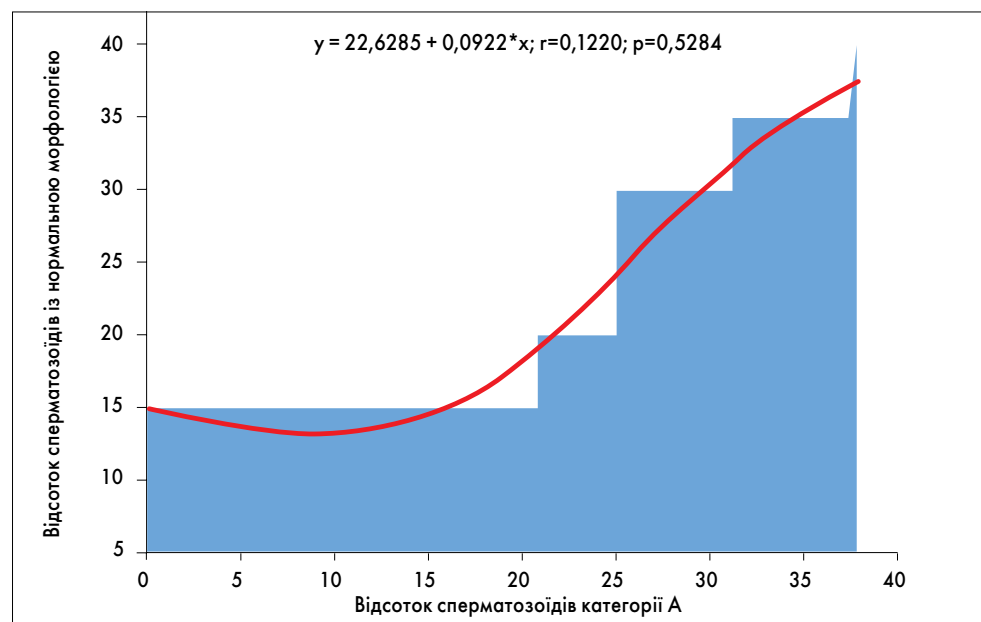


Рис. 1. Регресійний аналіз між відсотком сперматозоїдів із нормальною морфологією та відсотком сперматозоїдів категорії А до курсу терапії

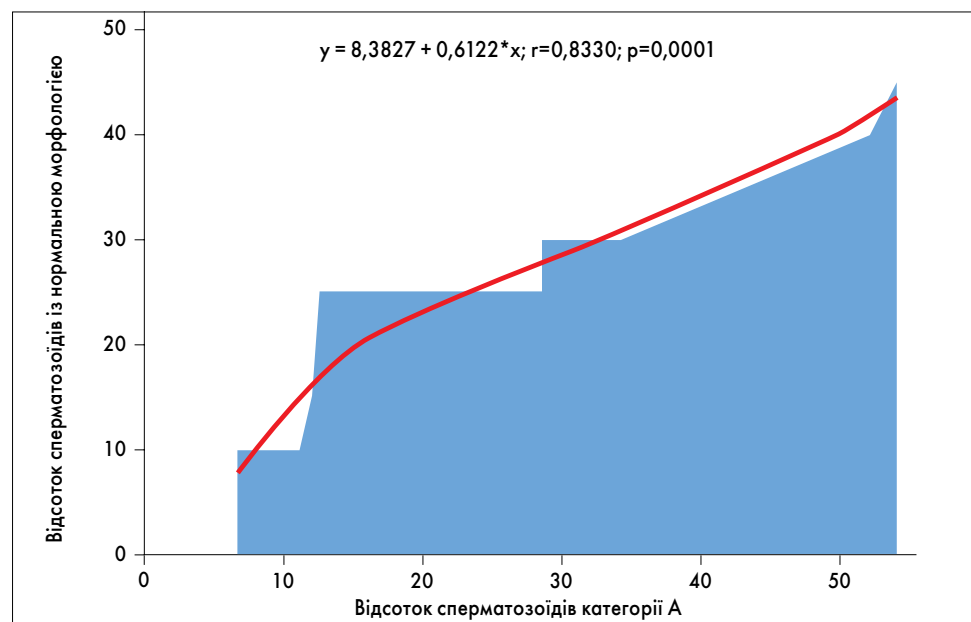


Рис. 2. Регресійний аналіз між відсотком сперматозоїдів із нормальною морфологією та відсотком сперматозоїдів категорії А після курсу терапії

ЩАСТЯ СТАТИ ТАТОМ

babystart[®]

*Наша місія: Допомогати парам
ставати родинами!*



FertilMan plus[™]

посилений вітамінно-мінеральний
комплекс с *L-карнітином* та
L-аргініном **для покращення
чоловічої репродуктивної функції**

www.fertilmanplus.com.ua

Виробник: BabyStart (Великобританія).





EAU-2018: в фокусе — онкоурология

16-20 марта в Копенгагене (Дания) состоялся очередной 33-й конгресс Европейской ассоциации урологов (EAU). Это одно из крупнейших медицинских событий ежегодно собирает многотысячную аудиторию. Нынешний год не стал исключением — на мероприятии побывало более 10 тыс. участников из ста стран мира, прозвучало почти 15 тыс. докладов, проведено более 300 научных сессий. Программа была обширной и затронула все значимые области урологии, уделив особое внимание такому разделу медицины, как онкоурология.

Традиционно были продемонстрированы инновационные методики лечения и научные достижения, представлены результаты анализов крупных исследований, сделаны обзоры перспективных направлений профилактики урологических заболеваний. Участники имели возможность присутствовать на онлайн-сессиях и видеотрансляциях из операционных, мастер-классах, дискуссионных сессиях и т.п. Большой информационный блок был посвящен возможностям современной диагностики и лечения рака предстательной железы (РПЖ).

Мы хотим познакомить читателей с одними из наиболее интересных выступлений.



Рост заболеваемости РПЖ высокого риска в США

Негативному влиянию рекомендаций USPSTF на частоту встречаемости более агрессивных форм РПЖ был посвящен доклад **Томаса Алеринга (Thomas Ahlering)** из г. Ирвин (штат Калифорния, США).

— После публикации рекомендаций USPSTF против рутинного регулярного измерения уровня простат-специфического антигена (ПСА-скрининга) у бессимптомных пациентов отмечается рост заболеваемости РПЖ высокого риска, который диагностируется уже на поздних стадиях. Соответственно, растет и смертность вследствие этой патологии.

Как и предполагало большинство урологов, наблюдается последовательное ступенчатое повышение частоты обнаружения РПЖ с более высоким индексом по шкале Глисона, а также повышение среднего уровня ПСА. В то же время снижается как частота хирургических вмешательств, так и встречаемость случаев рака низкой степени риска.

Мы провели многоцентровое ретроспективное исследование (9 крупных центров в разных штатах США), в которое были включены пациенты (n=19 602) с РПЖ высокого риска: индекс Глисона — ≥ 8 , с вовлечением в злокачественный процесс семенных пузырьков и регионарных лимфоузлов.

Данные пациентов изучались в течение 4 лет до публикации рекомендаций (с октября 2008 по сентябрь 2012 года) и в течение 4 лет после этого события (с октября 2012 по сентябрь 2016 года).

После внедрения рекомендаций в клиническую практику было отмечено снижение объема оперативных вмешательств на 22,6% и повышение медианы ПСА с 5,1 нг/мл до 5,8 нг/мл по сравнению с предыдущим 4-летним периодом. Средний возраст больных на момент установления диагноза также увеличился — с 60,8 года до 62 лет. Ожидается снижение встречаемости раков низкой степени риска (3+3 по шкале Глисона) — с 30,2 до 17,1%. И напротив, повышается заболеваемость РПЖ высокого риска (≥ 8 по шкале Глисона) с 8,4 до 13,5%. Частота биохимических рецидивов РПЖ при этом возросла с 6,2 до 17,5%.

Таким образом, независимо от возраста и уровня ПСА, отмечается рост частоты агрессивного РПЖ и смертности от него в период после публикации рекомендаций по сравнению с предыдущими годами.

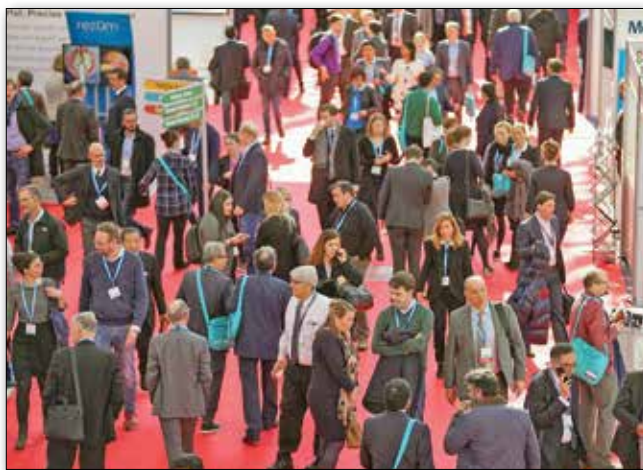
Доклад на аналогичную тему представила **Линда Хайн (Linda Huynh)** из г. Ирвин (штат Калифорния, США). Она проанализировала 3 временных интервала: с 2004 по 2007 год, с 2008 по 2011 год и с 2012 по 2015 год.

В общей сложности были проанализированы данные 1 380 219 мужчин, которые подверглись радикальной простатэктомии в один из этих трех периодов. Была проведена оценка стадий заболевания, частоты метастазирования и объема хирургических вмешательств в разные исследуемые этапы.

С 2008 по 2011 год отмечалось снижение объема оперативных вмешательств на 15,8% по сравнению с 2004-2007 годами. Важно отметить, что в период с 2008 по 2012 год (соответствующий ранним рекомендациям USPSTF — не проводить скрининг ПСА мужчинам старше 75 лет) возраст пациентов, подвергшихся радикальной простатэктомии, снизился, а предоперационный уровень ПСА имел тенденцию к повышению с 67-69 до 73 нг/мл.

Также наблюдалось ступенчатое ежегодное повышение диагностики РПЖ высокого риска с индексом ≥ 8 по шкале Глисона. Кроме этого с каждым годом увеличивается частота диагностики метастазирования в регионарные лимфатические узлы (1% в первый период, 2% — во второй, 3% — в третий).

Аналогично повысилась частота обнаружения более агрессивных опухолей (T3-T4) с 6% в первый период до 10% во второй и 19% в третий.



В 2017 г. рабочая группа USPSTF обновила свои рекомендации, подчеркнув, что скрининг ПСА должен быть индивидуализированным для мужчин 55-69 лет, по-прежнему выступая против рутинного скрининга у мужчин старше 70 лет. Но, несмотря на это, негативные последствия более ранних рекомендаций четко прослеживаются и пока остаются неконтролируемыми.

Вышеназванную проблему в свою очередь прокомментировал **доктор медицинских наук, профессор урологии Хейн ван Поппель (Hein van Poppe)** из Университета г. Лёвен (Бельгия): новый анализ имеющихся данных говорит в пользу ПСА-скрининга.

— В скандинавских странах, где широко применяется скрининг РПЖ, смертность от этого заболевания резко снизилась. По данным американского исследования PLCO (Prostate, Lung, Colorectal and Ovarian Cancer Screening Trial), одного из ключевых, было заявлено, что рутинный скрининг ПСА не снижает смертность от РПЖ. В то же время выводы аналогичного европейского исследования EUSPC (The European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer) оказались



противоположными. Поэтому результаты PLCO были пересмотрены, поскольку был обнаружен высокий уровень контаминации. После пересчета данных результаты этих двух исследований демонстрируют, что ПСА-скрининг снижает смертность от РПЖ: на 25-33% в EUSPC и на 27-32% в PLCO по сравнению с мужчинами, которым скрининг не проводился.

Новый анализ и переоценка результатов исследования PIVOT

Опровергнуть выводы американского исследования PIVOT (Prostate Cancer Intervention Versus Observation Trial) о том, что оперативное лечение локализованного РПЖ не имеет преимуществ перед активным наблюдением, попытался **главный уролог клиники Генри Форда в г. Детройт (штат Мичиган, США) Фирас Абдолла (Firas Abdollah)**.

— Клиническое заключение исследования PIVOT говорит о том, что мы должны отказаться от оперативного лечения практически у всех пациентов с РПЖ, ограничивая нашу тактику только наблюдением. Но, по мнению большинства экспертов, это приведет к значительному увеличению частоты встречаемости некурабельного метастатического РПЖ. Поэтому был проведен сравнительный анализ трех онкологических баз данных США: Национальной онкологической базы данных (NCDB) в период с 2004 по 2005 год; реестра SEER (Surveillance, Epidemiology and End Results) с 2000 по 2004 год; базы данных исследования PLCO (Prostate, Lung, Colorectal and Ovarian Cancer Screening Trial) с 1993 по 2001 год.

Оценивались данные только тех мужчин, которые соответствовали критериям включения PIVOT: локализованный РПЖ и средний уровень ПСА при диагностике — 7,8 нг/мл.

В исследование были включены 2847 мужчин из PLCO, 60080 — из SEER и 63303 — из NCDB.

Средний возраст участников PIVOT составил 67 лет, PLCO — 65,8 года; SEER — 61,3 года и NCDB — 60,2 года ($p < 0,001$). Кроме этого $>90\%$ пациентов как в PLCO, так и в NCDB имели нулевой индекс коморбидности по Charlson, тогда как в PIVOT лишь 56% ($p < 0,001$). Данные по коморбидности в реестре SEER отсутствовали. Это говорит о том, что в исследовании PIVOT мужчины были старше и имели худший прогноз изначально.

Что еще более важно, общая смертность в исследовании PIVOT (64% за 12,7 года наблюдения) была в 3-8 раз выше за аналогичный период наблюдения в базах PLCO, NCDB и SEER — 8%; 9% и 23% соответственно.

Результаты анализа свидетельствуют о том, что в исследовании PIVOT отмечается смещение выборки, а следовательно, и достоверность его невысока, поэтому, прежде чем учитывать полученные в ходе этого исследования результаты в своей клинической практике, необходимо их пересчитать.

Маркер целесообразности проведения биопсии предстательной железы

Темой выступления **доктора медицинских наук Яна Вербека (Jan Verbeek)** из Медицинского центра Университета Эразма Роттердамского (г. Роттердам, Нидерланды)

стала разработка инструмента прогнозирования риска РПЖ и необходимость проведения биопсии.

— На сегодня отсутствуют точные критерии, требующие направления пациента на биопсию, и нет реальной стратегии консультирования врачами общей практики. Одни специалисты всегда рекомендуют проведение биопсии при высоком ПСА, другие не считают это необходимым, аргументируя тем, что повышенный уровень ПСА не всегда может быть связан с онкологией. Поэтому мы разработали алгоритм, который поможет спрогнозировать риск РПЖ у конкретного пациента. Новая тактика сможет помочь врачу определиться с целесообразностью проведения биопсии у пациентов с достаточно высоким уровнем ПСА, что дает основания подозревать клинически значимый РПЖ.

Переменные, лежащие в основе инструмента прогнозирования, доступны для врачей общей практики: уровень ПСА, процент свободного ПСА, возраст пациента, ожидаемая продолжительность жизни и сопутствующая патология.

Были проанализированы данные 19 553 мужчин в возрасте от 55 до 74 лет, участников исследования ERSPC с 1993 по 1999 год.

Для построения кривых использовались современные таблицы ожидаемой продолжительности жизни и 2 прогностических фактора: индекс коморбидности Charlson и самооценка здоровья.

Данные по выживаемости мужчин с клинически значимым РПЖ, ранее не лечившихся, были получены из программы эпиднадзора, эпидемиологии и конечных результатов (SEER), стратифицированной по возрасту и сопутствующим заболеваниям. Оценка влияния активной тактики лечения на течение РПЖ в сравнении с наблюдением проводилась по данным исследования PIVOT.

Таким образом, при помощи наложения переменных конкретных пациентов на кривые можно получить ожидаемую продолжительность жизни, а также вероятность ее изменения после проведения биопсии и лечения обнаруженного РПЖ.

Если у врача на приеме относительно молодой пациент с низким индексом коморбидности или его нулевым значением, с высокой прогнозируемой продолжительностью жизни, которая может увеличиться на фоне лечения РПЖ в случае его обнаружения, то такой пациент должен быть направлен на биопсию.

В то же время, если это пожилой пациент с высоким индексом коморбидности и его прогнозируемая продолжительность жизни не изменится даже в случае гипотетически успешно проведенного лечения, необходимости в биопсии нет. Потому что обнаружение РПЖ и его лечение не приведут к улучшению ситуации.

Предполагается, что этот инструмент прогнозирования будет скоро доступен и поможет врачам первичной медико-санитарной помощи сортировать пациентов для своевременного направления на биопсию, тем самым снижая частоту ненужных тестирований и неправильной диагностики.

С некоторой долей скептицизма отнесся к указанному инструменту профессор Хейн ван Поппель. Он отметил, что принимать решение в отношении отдельных пациентов, опираясь на статистику средней продолжительности жизни, сложно, поскольку вопреки этой статистике конкретный мужчина может прожить намного дольше. И принимая решение отказаться от проведения биопсии и терапии у пациента пожилого возраста, можно столкнуться с тем, что больной доживет до более агрессивной стадии заболевания, но возраст и коморбидность уже не позволят выбрать активную тактику лечения.



Магнитно-резонансная томография (МРТ) может стать тем инструментом, который позволит избежать ненужных биопсий благодаря обнаружению клинически значимых опухолей. Мы знаем, что при отрицательной стандартной биопсии, но при подозрении на РПЖ МРТ должна быть проведена. И если при исследовании опухоль не была выявлена, можно ограничиться наблюдением. Но если новообразование было обнаружено, МРТ дает возможность повысить точность диагностики путем проведения прицельной биопсии.

Таким образом, МРТ позволяет многим пациентам вообще избежать биопсии. Но стоит признать, что в США перед стандартной биопсией МРТ используется гораздо реже, чем в Европе, поэтому некоторым мужчинам она назначается необоснованно.

Апалутамид в лечении неметастатического кастрационно-резистентного РПЖ (нмК-РРПЖ): качество жизни остается таким же высоким, как и на фоне андрогенной депривации

В своем постерном докладе доктор медицинских наук, профессор хирургии Университета Монреаля (г. Квебек, Канада) Фред Саад (Fred Saad) продемонстрировал влияние апалутамида — избирательного конкурентного ингибитора андрогенных рецепторов на качество жизни пациентов с РПЖ. Указанный препарат недавно (в феврале 2018 года) был одобрен Управлением по санитарному контролю качества пищевых продуктов и лекарственных средств (Food and Drug Administration, FDA) для использования у пациентов с нмК-РРПЖ. Это первый случай, когда FDA приняло за основную конечную точку — выживаемость без метастазирования.

— Очень важно оценить качество жизни пациента на фоне приема тех или иных препаратов, особенно учитывая тот факт, что в большинстве своем у пациентов отсутствуют симптомы и они вполне сносно чувствуют себя до начала лечения. Апалутамид хорошо себя зарекомендовал с этой точки зрения — у больных, принимавших этот препарат, качество жизни было сопоставимо с таковым участников из группы плацебо и здоровых добровольцев без РПЖ. Также отмечено, что высокое качество жизни поддерживается не только при добавлении апалутамида к андроген-депривационной терапии (АДТ), но оно может быть выше, чем у пациентов, получающих только АДТ.

Эти результаты были получены в III фазе исследования SPARTAN, включившего 1207 пациентов с нмК-РРПЖ (средний возраст больных 74 года; удвоение ПСА отмечалось за ≤ 10 мес). А стремительное удвоение уровня ПСА является маркером быстрого метастазирования и скорой смерти больного.

Пациенты, включенные в исследование, получали аналоги гонадотропин-рилизинг гормона или подверглись хирургической кастрации. Участники были случайным образом разделены на 2 группы: для терапии апалутамидом по 240 мг/день и для приема плацебо. Средняя продолжительность приема апалутамида — 16,9 мес, плацебо — 11,2 месяца.

Оценка качества жизни осуществлялась по опросникам: FACT-P, EQ-5D-3L и EuroQoL перед началом лечения, через 8 нед, через 12 нед, а затем каждые 4 мес и через год.

Качество жизни, согласно заполненным опросникам, в группах было сопоставимым. Более того, оно соответствовало таковому здоровых добровольцев. Так, из 108 баллов по опроснику FACT-G среднее значение в группе апалутамида составило 83 балла, в группе плацебо — 84, у взрослых здоровых добровольцев без РПЖ — 81 балл.

Результаты исследования показали высокую эффективность апалутамида. Его добавление к АДТ снижает риск метастазов и смерти на 72% и увеличивает среднюю продолжительность жизни у больных РПЖ высокого риска без метастазов более чем на 2 года ($p < 0,001$). Поэтому апалутамид должен быть включен в терапию нмК-РРПЖ как можно раньше.

Однако с учетом того, что нмК-РРПЖ — это ятрогенное состояние, для правильной интерпретации результатов важно более детально проанализировать сопутствующие заболевания пациентов и прием дополнительных лекарственных средств, длительность АДТ до начала приема апалутамида и критерии оценки качества жизни.

Диагностическая дуэль между машиной и человеком

Ожидается появление в ближайшем будущем возможности определять злокачественность новообразования ПЖ и оценивать ее по шкале Глисона при помощи искусственного интеллекта. Эту информацию озвучил в своем постерном докладе доктор медицинских наук Хунцянь Го (Hongqian Guo) из клиники Nanjing Drum Tower (Китай).

— Система запрограммирована на самообучение в процессе интерпретации образцов и демонстрирует очень хорошие результаты — заключения, выданные программным обеспечением, сопоставимы с таковыми, полученными у патологоанатомов.



Программа была разработана совместно с Nanjing Innovative Data Technologies, Inc. Были исследованы 918 образцов ПЖ 283 пациентов, подвергшихся радикальной простатэктомии. Оценка была проведена в соответствии с классификацией ISUP 2014 года.

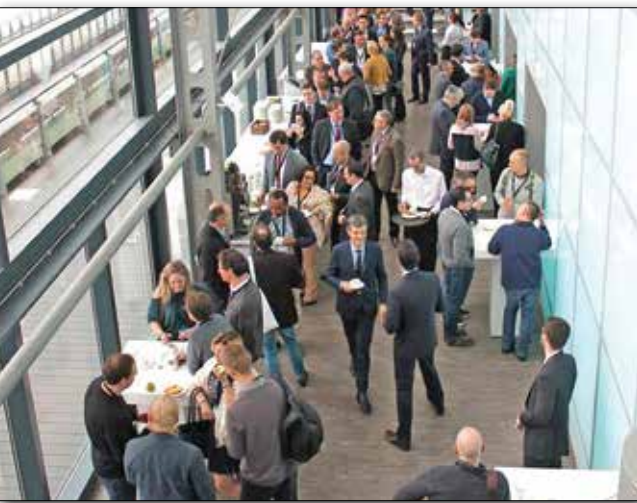
Все образцы были поделены на опухоли низкого, промежуточного и высокого риска. Потребовалось небольшое количество времени, чтобы машина научилась отличать раковые образцы от сомнительных, но с течением времени диагностическая точность программного обеспечения постепенно улучшалась. Затем машине были предоставлены 10 образцов ткани ПЖ от 10 разных пациентов для верификации наличия или отсутствия РПЖ, получив при этом точность результата 99,3% и высокое соответствие патологоанатомическим заключениям.

Машину пока еще предстоит обучить распознавать опухоли с высоким и низким индексом Глисона, поскольку включенные в исследование образцы были представлены преимущественно РПЖ среднего риска. Возможно, в будущем это программное обеспечение сможет проводить диагностику не только РПЖ, но и других видов онкопатологии, демонстрируя более высокий уровень определения злокачественности по сравнению с патологоанатомом.

Важно понимать, что машина не заменяет патологоанатома, но значительно облегчает ему работу за счет исключения человеческого фактора и может стать очень востребованным и нужным инструментарием в регионах с нехваткой хорошо подготовленных специалистов.

Прошедший конгресс отличался большим количеством образовательных форматов. Поэтому даже в очень большой статье невозможно осветить всю ту информацию, которая прозвучала в рамках этого масштабного мероприятия. Тем не менее даже несколько представленных нами докладов убеждают нас в том, что урология шагнула далеко вперед, в том числе в лечении серьезных заболеваний, и что в следующем году в Барселоне мы услышим еще немало интересных выступлений.

Подготовила Ирина Чумак



Раннее сокращение размеров опухоли как независимый маркер улучшенной общей выживаемости пациентов с метастатической карциномой почек

Алгоритм лечения метастатической карциномы почек (МКП) претерпел значительные изменения за последние 10 лет. Применение таргетной терапии МКП ингибиторами тирозинкиназы (иТК) не только увеличило общую выживаемость (ОВ) пациентов до 30 мес, но и, по данным последних исследований, было ассоциировано с частотой объективного ответа (ЧОО) 25-30%. Прогностическое значение раннего сокращения размеров опухоли (рСРО) и корреляция глубокой ремиссии с ОВ у пациентов с МКП были показаны в недавно проведенном анализе. А множество последних исследований продемонстрировали значимость ЧОО в прогнозе исходов у пациентов с МКП. Так, применение кабозантинба, ниволумаба или комбинации леватиниба и эверолимуса было ассоциировано с улучшенной ОВ и высокой ЧОО.

Для поиска объективного предиктора ранней оценки эффективности лечения МКП осуществлен текущий анализ. Регрессия опухоли к 6-й нед терапии была определена в качестве предполагаемого раннего маркера для прогнозирования исходов у пациентов с МКП, поскольку, по данным предыдущего клинического исследования, включившего 4334 пациентов из базы данных Pfizer, было продемонстрировано, что уменьшение размеров опухоли на $\geq 10\%$ связано с благоприятным прогнозом МКП. Однако оставался открытым вопрос: может ли более поздний регресс опухоли иметь такое же или более высокое прогностическое значение? Кроме этого в предыдущих фазах исследования использовались различные классы препаратов.

Возможность прогнозирования результата лечения еще на ранних этапах терапии открывает новые перспективы: потенциально снизить продолжительность клинических исследований и изменить тактику лечения на более ранних этапах. Учитывая валидацию проведенного исследования, рСРО может служить конечной суррогатной точкой для прогнозирования более поздних исходов – ОВ. В клинической практике лишь небольшая часть пациентов продолжает лечение и переходит к следующим линиям терапии, поэтому ранний выбор наиболее эффективного препарата для конкретного пациента может улучшить его исходы и снизить токсичность лечения.

Кроме этого рСРО помогает выделять пациентов с благоприятным прогнозом и правильно их консультировать, а также может использоваться в качестве основания к назначению интермиттирующего курса терапии. В рамках исследования COMPARZ была предпринята попытка оценить прогностическое значение рСРО на первом этапе лечения МКП в двух ранних временных точках: 42 дня и 90 дней от начала терапии.

Статистический анализ

Для оценки результатов на 42-й и 90-й дни от начала терапии использовался метод Каплана – Мейера. Выбор конечной точки для рСРО в 10% был основан на результатах предыдущих исследований. Чтобы дополнительно оценить применимость указанной точки отсечения (10%), был составлен график с нанесением значения мартингаловых остатков относительно процентного сокращения размеров опухоли. Таким образом, изменения кривой LOESS указывали на участки, где точки отсечения могут быть наиболее приемлемыми. Для определения влияния других прогностических факторов на ОВ через 42 дня и 90 дней терапии применялась модель пропорциональных рисков Кокса. Был проведен многовариантный анализ для оценки значимости сокращения размеров опухоли на $\geq 10\%$ по сравнению с пациентами, не достигшими этой точки, после корректировки всех других потенциальных прогностических факторов.

Все тесты были двусторонними, статистическая значимость была определена как

значение $p \leq 0,05$. Регрессионный анализ – стратифицирован полученным лечением. Данные оценивались в зависимости от полученной терапии.

Пациенты и методы

В анализ были включены пациенты с МКП из III фазы исследования COMPARZ (NCT00720941), спонсором которого выступила компания GlaxoSmithKline (GSK). Для участия в исследовании были отобраны пациенты в возрасте ≥ 18 лет с распространенным или метастатическим светлоклеточным раком почки, ранее не получавшие по этому поводу системную терапию. Изучались данные 1110 пациентов, которые получали сунитиниб или пазопаниб в качестве препаратов первой линии и имели снимки опухоли на 42-й и 90-й день от начала курса терапии. Лечение, назначенное по протоколу, состояло из пазопаниба (800 мг 1 раз в день) или сунитиниба (50 мг 1 раз в день в течение 4 нед с последующими 2 нед без лечения).

Сокращение размеров опухоли

Снимки опухолей были сделаны во время проведения компьютерной томографии или магнитно-резонансной томографии, которые проводились каждые 6 нед до 24-й нед лечения, а затем каждые 12 нед согласно протоколу. Объективный ответ опухоли на лечение оценивался согласно критериям RECIST 1.0. Была проведена оценка суммы наибольших диаметров опухоли в процентном соотношении для определения ранней регрессии. Критерием ответа на лечение было принято уменьшение размеров опухоли на $\geq 10\%$ на 42-й и 90-й дни от начала терапии.

Результаты

В общей сложности все 1110 пациентов из исследования COMPARZ соответствовали критериям включения в анализ. Основные характеристики пациентов были хорошо сбалансированы между двумя группами терапии – пазопанибом или сунитинибом. Большинство участников были мужчины (71,5 и 75,1% соответственно), $>50\%$ из них находились в группе промежуточного риска (53,7 и 55,7% соответственно), примерно 25% – в группе благоприятного риска (25,5 и 24,8% соответственно) согласно прогностической модели категорий риска IMDC.

Аналогичное распределение наблюдалось для прогностической шкалы MSKCC. Примерно у 30% пациентов было больше чем 2 метастатически пораженных органа (33,6 и 33,1% соответственно). У большинства больных интервал от момента установления диагноза до начала системной терапии составлял <12 мес (56,6 и 55,7% соответственно). Медианная опухолевая нагрузка, представленная средней суммой диаметров поражений, была несколько ниже в группе пазопаниба (77,5 мм) по сравнению с группой сунитиниба (82 мм).

Раннее сокращение размеров опухоли на фоне терапии ингибиторами тирозинкиназы

Критерий рСРО – уменьшение размеров на $\geq 10\%$ через 42 дня или 90 дней от начала терапии. Выбранная точка отсечения в 10% была подтверждена согласно остаточному анализу Мартингейла.

рСРО $\geq 10\%$ на 42-й и 90-й день составила 69,2 и 75,0% для пазопаниба и 43,3 и 53,8% для сунитиниба (табл. 1). Не было обнаружено связи между типом лечения и долей пациентов с рСРО как на 42-й ($p=0,79$), так и на 90-й день ($p=0,37$) от начала терапии.

Раннее сокращение размеров опухоли и клинический результат

Медиана ОВ составила 34,1 и 19,6 месяца у пациентов с ($n=329$) и без ($n=253$) рСРО $\geq 10\%$ на 42-й день (рис. 1). ОВ в течение года и двух лет оставалась выше у пациентов с рСРО $\geq 10\%$ (82,5 и 64,7%) по сравнению с пациентами без рСРО (59,9 и 45,8%). Аналогичная ситуация отмечалась и при уменьшении размеров опухоли к 90-му дню наблюдения. Медиана ОВ составила 33,6 и 15,1 мес у пациентов с ($n=657$) и без ($n=350$) рСРО $\geq 10\%$ на 90-й

день соответственно (рис. 2). ОВ через 1 и 2 года: у пациентов с рСРО $\geq 10\%$ на 90-й день – 80,8 и 62,8% соответственно, у тех, у кого не было отмечено регрессии опухоли, – 57,3 и 40,9% соответственно.

Демографические, клинические и лабораторные параметры, включая имеющиеся известную прогностическую ценность в отношении МКП, были включены в одно- и многофакторный анализы. Существенное значение рСРО на 42-й день по медиане ОВ было отмечено в однофакторном (ОР 0,55; 95% ДИ 0,43-0,70); $p<0,001$) и многофакторном анализе с применением модели пропорциональных рисков Кокса (ОР 0,53; 95% ДИ 0,41-0,69; $p<0,001$). Аналогичные результаты были показаны и на 90-й день контроля (ОР 0,47; 95% ДИ 0,39-0,57; $p<0,001$ и ОР 0,49; 95% ДИ 0,40-0,60; $p<0,001$) для одно- и многофакторного анализа соответственно. В ходе исследования не было обнаружено преимуществ одного лечения перед другим в улучшении ОВ (табл. 2). А по данным многофакторного анализа, было отмечено существенное влияние на исходы заболевания таких переменных, как: пол; общее состояние; предшествующая нефрэктомия; количество метастатически пораженных органов; продолжительность лечения; уровень кальция и опухолевая нагрузка.

Обсуждение

Отсутствие прогнозирующего биомаркера в лечении МКП является основной дилеммой в выборе алгоритма лечения. Несмотря на то что до недавнего времени медикаментозная терапия назначалась

Таблица 1. Уменьшение размеров опухоли на $\geq 10\%$ через 42 дня или 90 дней от начала терапии

Характеристика	Статистика	Пазопаниб		Сунитиниб	
		n	Результат	n	Результат
Уменьшение размеров опухоли на $\geq 10\%$ через 42 дня	N (%)	295	204 (69,2)	289	125 (43,3)
Уменьшение размеров опухоли на $\geq 10\%$ через 90 дней	N (%)	516	387 (75,0)	517	278 (53,8)
Общая выживаемость, мес	Медиана (95% CI)	557	28,4 (26,1-35,6)	553	29,3 (25,3-32,5)

Таблица 2. Группы пациентов в соответствии со значениями рСРО ($<10\%$ или $\geq 10\%$) на 42-й и 90-й день от начала терапии

Характеристика	$<10\%$ рСРО		$\geq 10\%$ рСРО	
	n	Результат	n	Результат
42-й день				
Общая выживаемость, мес				
N (%) смертей	253	133 (52,6)	329	125 (38,0)
Медиана (95% ДИ)		19,6 (14,0; 28,9)		34,1 (28,4; 00)
1 год (95% ДИ) %		59,9 (53,4; 65,8)		82,5 (77,7; 86,3)
2 года (95% ДИ) %		45,8 (39,1; 52,2)		64,7 (58,7; 70,0)
90-й день				
Общая выживаемость, мес				
N (%) смертей	350	201 (57,4)	657	242 (36,8)
Медиана (95% ДИ)		15,1 (12,4; 18,7)		33,6 (30,1; 00)
1 год (95% ДИ) %		57,3 (51,8; 62,5)		80,8 (77,4; 83,7)
2 года (95% ДИ) %		40,9 (35,4; 46,4)		62,8 (58,6; 66,7)

Примечания: ДИ - доверительный интервал; 00 - отсутствие ответа.

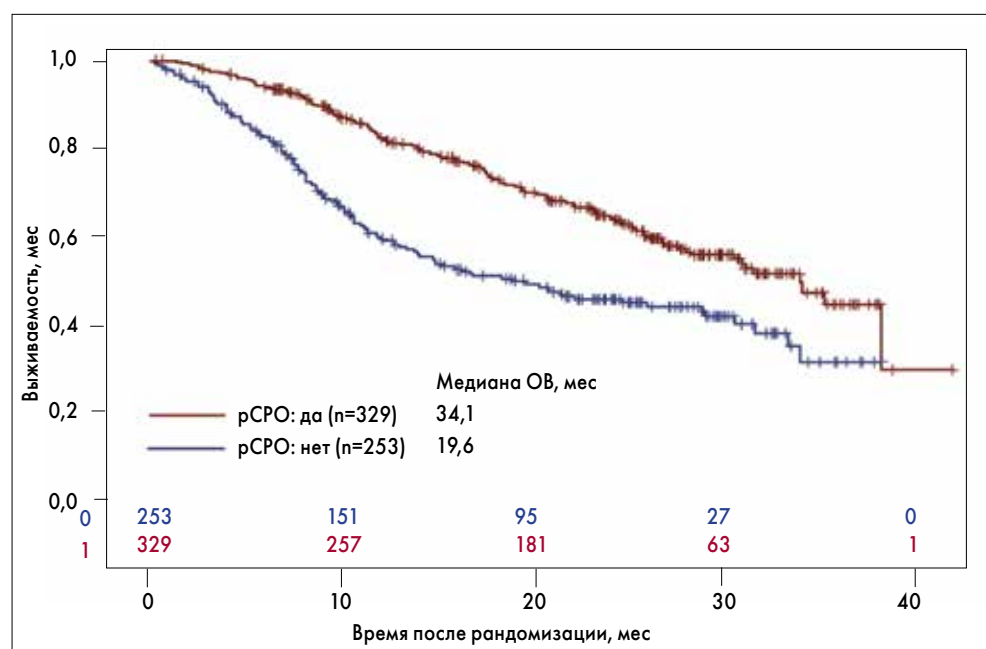


Рис. 1. Сравнительный анализ влияния рСРО на показатели ОБ у пациентов с ПКК в зависимости от сроков изменения размеров опухоли (рСРО на 42-й день)

до прогрессирования заболевания или непереносимости лечения с учетом сходных клинических эффектов у аналогичных групп препаратов, лишь 50% пациентов доходят до 2-й линии терапии и только 13-18% — до 3-й. Таким образом, большинство больных остаются на 1-й линии терапии. Неизвестно, сможет ли получить пациент клиническую пользу от ранней оценки ответа на лечение, но при отсутствии благоприятного результата он своевременно может быть переведен на 2-ю линию терапии и получить шанс на хороший результат. В настоящее время проспективное исследование NIVOSWITCH (NCT02959554) немецкой междисциплинарной группы RCC (IAG-N) изучает, насколько эффективен в улучшении ОБ ранний переход (через 12 нед от начала терапии) от лечения иТК к ниволумабу.

Относительно недавно по данным II фазы проспективного клинического исследования было показано, что возможно применение интермиттирующего курса терапии сунитинибом в лечении МКП. Решение о назначении курса или его возобновлении принимается на основании уменьшения размеров опухоли или ее роста на 10% по сравнению с предыдущими образцами. Наши данные подтверждают эту концепцию, выделяя пациентов с благоприятным прогнозом в начале курса лечения и оправдывая 10% точку отсечения согласно проведенному анализу.

Интермиттирующее лечение имеет преимущества: улучшает качество жизни и снижает финансовую нагрузку как на пациента, так и в целом на систему здравоохранения. Продолжающееся исследование STAR оценивает переносимость и эффективность интермиттирующей терапии в лечении МКП, подчеркивая необходимость определения значения рСРО в качестве маркера для отбора пациентов.

Помимо предполагаемой роли интермиттирующей терапии в лечении МКП правильные критерии отбора являются ключом к консультированию больных и максимально эффективному их лечению. Однако остается открытым вопрос, смогут ли пациенты со стабилизацией заболевания получить столько клинических преимуществ и быть кандидатами на интермиттирующую терапию. В нашем предыдущем анализе отсутствие значимого уменьшения размеров опухоли при лечении с помощью иТК было связано с неблагоприятной ОБ (ОР 1,66; ДИ 95% 1,2-2,30; $p=0,002$). Это указывает на то, что доля пациентов со стабилизацией заболевания, согласно критериям RECIST 1.0, не демонстрирует улучшенной ОБ на фоне лечения иТК. В этом случае рСРО может стать критерием отбора в этой группе пациентов с потенциально хорошим ответом на терапию иТК.

Несмотря на то что метод раннего перевода на 2-ю линию терапии является экспериментальным, тем не менее ранние

маркеры эффективности могли бы стать подходящим инструментом скрининга антиопухолевой активности. Было показано, что сокращение размеров опухоли служит независимым прогностическим маркером исходов МКП. Это указывает на ассоциацию глубокой ремиссии с лучшим прогнозом. В то же время, по данным анализа, отсутствие сокращения размеров опухоли ассоциировано с плохим результатом, что требует разработки новых, более эффективных алгоритмов лечения МКП. Например, таких как комбинация леватиниба и эверолимуса.

рСРО спустя 6 нед от начала терапии может считаться критерием хорошего ответа и стать новым инструментом в ранней оценке эффективности лечения, дающим преимущество в отборе пациентов, которые смогут повысить ОБ. Нами была обнаружена высокая прогностическая ценность рСРО в оценке клинической эффективности на ранних этапах терапии, что коррелирует с другими наблюдениями и может быть более информативным по сравнению с ЧОО. рСРО связана с медианой ОБ 28,5 мес по сравнению с 16,0 мес для пациентов без рСРО. Также этот критерий имеет более высокую прогностическую значимость (С-индекс 0,618; 95% ДИ 0,588-0,648) по сравнению с критериями RECIST 1.0 (С-индекс 0,597; 95% ДИ 0,566-0,627).

Чтобы дополнительно подтвердить эти выводы, мы проанализировали сравнительные данные по эффективности пазопаниба и сунитиниба из исследования COMPARE. рСРО через 42 дня наблюдалась у 69 и 43% больных соответственно, тем самым обозначив большее количество перспективных пациентов по сравнению с обычной ЧОО (31% для пазопаниба и 25% для сунитиниба). Не было отмечено достоверной разницы между выбором лекарственного средства и исходом заболевания. Оба препарата имели сходную клиническую активность.

Пациенты с рСРО продемонстрировали улучшение общей выживаемости (ОР 0,53; 95% ДИ 0,41-0,69; $p<0,001$), что сопоставимо с результатами нашего предыдущего исследования (ОР 0,615; 95% ДИ 0,568-0,677; $p<0,0001$). Основным различием между ними является изолированное применение только иТК в качестве 1-й линии терапии в текущем исследовании, тогда как в предыдущий анализ были включены и пациенты, принимавшие цитокينات и ингибиторы мишени рапамицина млекопитающих (mTOR). Следует отметить, что оптимальный уровень уменьшения размеров опухоли значительно варьировал между таргетными препаратами (10-12%) и цитокинами (1%), что указывает на зависимость этой конечной точки от механизма действия активного вещества. Но пока недостаточно информации, чтобы экстраполировать полученные результаты на другие иммунные препараты.

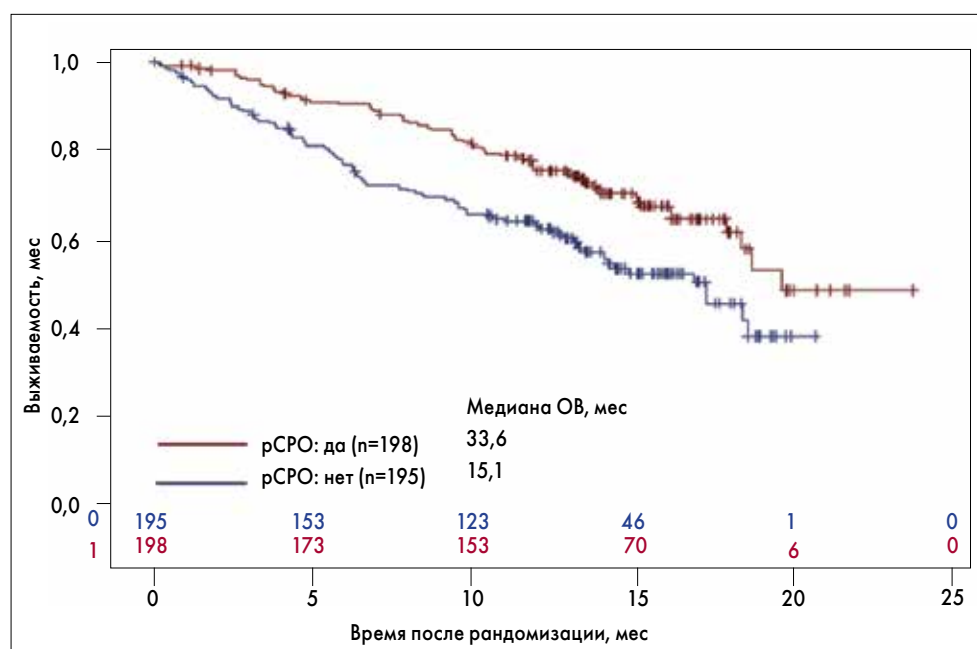


Рис. 2. Сравнительный анализ влияния рСРО на показатели ОБ у пациентов с ПКК в зависимости от сроков изменения размеров опухоли (рСРО на 90-й день)

Так, использование ниволумаба было ассоциировано с лучшей ОБ, что указывает на его роль в стабилизации опухоли и сокращении ее размеров у пациентов с МКП. Пока остается открытым вопрос, имеет ли выраженность прогностическую ценность, что требует проведения дополнительных исследований.

Мы также провели оценку результатов и на 90-й день терапии, подтвердив высокую значимость этой точки. Фактически соотношение риска для ОБ на 90-й день (ОР 0,49; 95% ДИ 0,40-0,60; $p<0,001$) было даже лучше, чем на 42-й день, что указывает на ценность выбранной точки отсечения (уменьшение опухоли на 10%) как маркера ранней противоопухолевой активности между 42-м и 90-м днями терапии.

Основными ограничениями исследования являются его ретроспективный

характер и вариабельность представленных данных. Кроме того, мы использовали критерии RECIST 1.0, которые на сегодняшний день обновлены до RECIST 1.1. Но, несмотря на внесенные изменения, RECIST 1.1 отличается лишь в нескольких пунктах от его предыдущей версии и остается весьма информативным в оценке ответа на лечение МКП. Тем не менее, невзирая на свою простоту, оценка рСРО является основным преимуществом этого подхода ввиду своей универсальности и применимости в реальных клинических условиях.

World Journal of Urology
https://doi.org/10.1007/s00345-018-2297-4/
Springer-Verlag GmbH Germany, part of Springer
Nature 2018

Реферативный пер. с англ. Ирины Чумак



Шановні колеги!

Запрошуємо вас узяти участь у I Міжнародному конгресі «Рациональне використання антибіотиків у сучасному світі. Antibiotic resistance STOP!», який відбудеться 15–16 листопада 2018 року у м. Києві під час Всесвітнього тижня належного застосування антибіотиків. Захід об'єднає фахівців різних спеціальностей, які будуть обговорювати проблеми зниження ефективності дії антибіотиків та пошуку нових підходів у боротьбі з антибіотикорезистентністю.

Основною метою конгресу є обмін досвідом, сприяння підвищенню компетентності медичних працівників з питань належного застосування антибіотиків у практичній діяльності та покращення надання медичної допомоги хворим.

Учасники конгресу будуть забезпечені максимальною кількістю міжнародних кредитів —
14 AMA PRA Category 1 Credits™,
10 балами (за участь) та **5 балами** (за підготовку тез) за національною шкалою.



Конгрес запланований і буде проведений відповідно до вимог та стандартів Акредитаційної Ради Безперервної Медичної Освіти (ACCME, США) завдяки співпраці Siyem Learning (Великобританія) та групи компаній Мед Експерт (Україна) та сертифікований на отримання міжнародних кредитів **AMA PRA Category 1 credit™**. Siyem Learning акредитована ACCME організовувати та проводити освітні заходи на міжнародному рівні в рамках безперервної медичної освіти.

Учасники конгресу отримають ту кількість міжнародних кредитів, яка відповідає часу їхньої участі у заході (1 година = 1 кредит).

Конгрес включено до Реєстру з'їздів, конгресів, симпозіумів та науково-практичних конференцій на 2018 рік, який був затверджений Міністерством охорони здоров'я України, Національною академією медичних наук України та Українським центром наукової медичної інформації та патентно-ліцензійної роботи МОЗ України.

Контакти організаторів: телефон: +380(63)738-09-64; e-mail: info@antibiotic-congress.com

antibiotic-congress.com

Рациональная фармакотерапия урологических инфекций: что нового?

8-9 февраля состоялась научно-практическая конференция с международным участием «Рациональная фармакотерапия в урологии-2018». Данное мероприятие уже более 10 лет является одной из самых популярных площадок для общения урологов, андрологов, клинических фармакологов, терапевтов, гинекологов. В этом году высокий профессиональный уровень конференции обеспечили свыше тысячи специалистов и ведущих ученых из разных стран мира.



Новый метод комбинированной терапии послеоперационной дизурии, возникающей после трансуретральной резекции предстательной железы (ТУРПЖ) представил заведующий кафедрой урологии и андрологии ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А. И. Бурназяна, доктор медицинских наук, профессор Алексей Георгиевич Мартов.

— Эндохирургическое лечение доброкачественной гиперплазии предстательной железы (ДГПЖ), независимо от способа проведенного оперативного вмешательства, является успешным только в 70% случаев. К сожалению, у 30% пациентов после операции остаются симптомы нижних мочевых путей (СНМП). При этом, помимо частого мочеиспускания и ночной поллакиирии, которые встречаются у трети из этих пациентов, у 10-40% наблюдаются вялая струя мочи, ночные позывы к мочеиспусканию, а также болезненное мочеиспускание и urgentное недержание мочи.

Основные причины СНМП после эндоскопической операции по поводу аденомы ПЖ представлены в таблице 1 (данные разных авторов).

Очевидно, что чаще всего встречаются инфравезикальная обструкция (ИВО) и нестабильность детрузора. На втором месте по значимости — СНМП-гипотония детрузора, сочетание нестабильности детрузора с его гипотонией. Несколько реже наблюдаются спазм наружного сфинктера и недержание мочи.

Механизм развития дизурии у больных после оперативного эндоскопического лечения ДГПЖ, помимо хронического инфицированного простатита, подлежащего стандартной противовоспалительной терапии, включает и другие факторы, вызванные собственно операционной травмой: изменения в шейке мочевого пузыря, обусловленные предшествующей аденомой ПЖ; неполная регенерация уротелия; повышенная активность и нестабильность детрузора. Также отметим, что при больших объемах ПЖ наиболее часто выполняемыми операциями в мире являются паллиативная ТУРПЖ или псевдо-ТУРПЖ, при которых ткань ПЖ не полностью удаляется, а выполняется так называемая «бороздка» определенной величины. Такая ситуация со временем способствует «ложному» рецидиву ДГПЖ с возвращением ирритативных симптомов. Помимо этого дизурии способствуют и неудаленные апикальные ткани. В отличие от гипотонии детрузора основными признаками в данном случае будут слабая струя мочи после операции, обструктивный тип кривой либо малый объем микции, рецидивирующие острые задержки мочи в послеоперационном периоде.

Другими причинами ИВО в указанном периоде считаются вентральная средняя доля, слишком длинный простатический отдел уретры, при котором край ПЖ недостижим, и неудаленные во время операции крупные фрагменты ткани и сгустки крови.

Ранее стандартным способом лечения СНМП, которыми страдали пациенты после эндоскопического вмешательства, была противовоспалительная терапия. Мы

решили найти нестандартные способы медикаментозной коррекции этих нарушений и выявили, что применение в послеоперационном периоде α_1 -адреноблокаторов существенно улучшает результаты оперативного лечения больных ДГПЖ. Этот факт подтвержден результатами проведенного нами в 2016-2017 гг. рандомизированного клинического исследования, целью которого было сравнение эффективности монотерапии и комбинированной терапии для ликвидации послеоперационной дизурии у пациентов после ТУРПЖ по поводу ДГПЖ больших размеров. В исследовании приняли участие 94 пациента с объемом ПЖ ≥ 100 см³: 22 участника были из исследования по критериям исключения, остальные (n=72) были поровну разделены на 2 группы. Участники 1-й группы (n=36) в течение 1 мес после операции получали тамсулозин с модифицированным высвобождением в стандартной дозе 0,4 мг*, пациенты 2-й (n=36) — фиксированную комбинацию тамсулозина (0,4 мг) и солифенацина (6 мг)**.

Спустя 1 мес после приема препаратов в обеих группах осуществили контроль состояния пациентов с применением Международной шкалы оценки простатических симптомов I-PSS, визуальной аналоговой шкалы (ВАШ), урофлоуметрии, ультразвукового исследования и стандартных анализов.

При сравнении интра- и послеоперационных показателей в обеих группах (вес удаленной ткани, время операции, время нахождения уретрального катетера в полости мочевого пузыря, количество койко-дней) значимых различий не было. Пациенты 1-й группы получали стандартную противовоспалительную терапию: фторхинолон перорально в течение 7 дней, нестероидные противовоспалительные свечи ректально и уросептики в течение 30 дней, гемостатики до визуального эффекта, а также, в течение 1 мес, тамсулозин с модифицированной системой высвобождения препарата. 2-я группа в течение 1 мес после операции получала фиксированную комбинацию солифенацин + тамсулозин, каждая двухслойная таблетка которого содержит один слой солифенацина сукцината в дозе 6 мг, что соответствует 4,5 мг солифенацина, и один слой тамсулозина гидрохлорида в дозе 0,4 мг (соответствует 0,37 мг тамсулозина) с модифицированной системой высвобождения препарата. Результаты исследования показали статистически значимое улучшение симптоматики по шкале I-PSS ($p \leq 0,05$) и достоверное уменьшение ирритативных симптомов до и после ТУРПЖ ($p \leq 0,05$) через 1 мес после лечения фиксированной комбинацией Везомни во 2-й группе. Наглядной была и оценка пациентами 2-й и 1-й групп своего состояния по ВАШ (0 — плохо, 10 — отлично): 9,2 против 6,5 соответственно.

Следует отметить, что хотя статистически достоверной разницы по отдельным показателям (количество остаточной мочи, максимальная объемная скорость мочеиспускания) ожидаемо не наблюдалось, средний объем микции до и после операции оказался достоверно выше во 2-й группе, получавшей фиксированную комбинацию солифенацин + тамсулозин, что объясняется благоприятным влиянием м-холинолитика солифенацина в комплексной терапии послеоперационной дизурии.

Что касается нежелательных явлений (НЯ), наблюдавшихся во 2-й группе, то они в основном были



связаны с известными эффектами м-холинолитиков (сухость во рту, запоры), проявлялись в легкой степени и не требовали отмены препарата.

Результаты проведенного нами исследования позволили сделать целый ряд практических выводов:

- использование новой фиксированной комбинации солифенацин + тамсулозин в послеоперационном периоде показано пациентам с преобладанием ирритативной симптоматики в предоперационном периоде или имеющих факторы, вызывающие ирритативную симптоматику (камни мочевого пузыря, рецидивирующая инфекция мочевых путей — ИМП, сахарный диабет — СД);
- срок терапии составляет не менее 1 мес после операции;
- преимущества фиксированной комбинации солифенацин + тамсулозин по сравнению с тамсулозином состоит в лучшем устранении ирритативных симптомов, увеличении объема микции, устранении позывов к мочеиспусканию, уменьшении ночной поллакиирии;
- использование фиксированной комбинации солифенацин+тамсулозин нежелательно у пациентов с подозрением на возможную гипотонию детрузора (дивертикулы мочевого пузыря, неврологические заболевания, пациенты с колостомой).



О пациент-ориентированном подходе в современной терапии инфекций нижних мочевыводящих путей детально рассказала профессор кафедры урологии Первого МГМУ им. И.М. Сеченова доктор медицинских наук Заида Камалудиновна Гаджиева.

— Установлено, что ИМП наиболее часто подвержены женщины, беременные, а также пациенты с неврологической патологией и СД — у этой группы больных урологические инфекции протекают особенно тяжело и могут стать причиной летального исхода. Поэтому с пациентом, страдающим ИМП, одновременно работают не только урологи, но и врачи других специальностей: нефрологи, акушеры-гинекологи, эндокринологи, неврологи и нейрохирурги, психиатры, хирурги, педиатры. При таком междисциплинарном подходе к конкретному пациенту правильная формулировка клинического диагноза способствует правильному подбору патогенетической терапии ИМП и предполагает точное определение основного и фонового заболеваний, их осложнений, а также сопутствующей патологии.

Несмотря на то что Европейская ассоциация урологов (EAU) давно предложила рабочую классификацию ИМП, учитывающую клинические проявления, степень тяжести, факторы риска и тип возбудителя, на практике урологи, к сожалению, обращаются к ней недостаточно часто. Что касается пациент-ориентированного подхода, в первую очередь необходимо выделять больных, для которых ИМП является осложненной. В этом случае, в соответствии с прогнозом, ИМП дифференцируют на инфекцию, осложняющие факторы которой могут быть полностью устранены в процессе лечения, и инфекцию, чьи осложняющие факторы в процессе лечения устранить либо невозможно, либо можно только частично.

Следует отметить, что для установления диагноза ИМП недостаточно выявления только лейкоцитурии/пиурии. Так, лейкоцитурия может иметь

Таблица 1. Основные причины СНМП после ТУРПЖ

Причины/авторы	Kuo, 2002	Seaman, 1994	Nitti, 1997
ИВО	27,8%	38%	16%
Гипотония детрузора	18,7%	25%	4%
Нестабильность детрузора	9,6%	50-76%	54%
Нестабильность детрузора + гипотония детрузора	14,4%		
Спазм наружного сфинктера	19,3%		4%
Недержание мочи		8%	12%

место при неинфекционных почечных заболеваниях (гломерулопатия, интерстициальный нефрит, врожденные аномалии развития почек) и гельминтозах. У женщин лейкоцитурия и повышенный риск развития ИМП связаны с целым рядом факторов: анатомические особенности мочеполювых органов; вагинальная контаминация при воспалительных гинекологических заболеваниях, цистостеле; сексуально активный образ жизни, использование контрацептивов со спермицидами; период менопаузы и длительной постменопаузы, сопровождающиеся атрофией слизистой оболочки мочеполювых органов. Особую группу составляют пациенты с рецидивирующими инфекциями верхних и нижних мочевыводящих путей и нарушениями мочеиспускания. Так, по нашим исследованиям, проведенным в 2009 году, среди женщин, страдающих рецидивирующим циститом и необструктивным пиелонефритом, у 45,68% выявлялась нестабильность уретры (НУ), у 8,62% – гиперактивность мочевого пузыря (ГМП) и у 22,4% – сочетание НУ с ГМП.



Что касается ИМП во время беременности, то одним из факторов риска их развития является бессимптомная бактериурия (ББ), которую выявляют по наличию двух последовательных (с промежутком ≥ 24 ч) бактериологических исследований мочи ($>10^5$ КОЕ/мл) с выявлением одного и того же возбудителя и отсутствием клинических проявлений. При отсутствии лечения ББ у беременных могут развиваться такие осложнения:

- острый пиелонефрит;
- анемизация, преэклампсия, преждевременные роды;
- внутриутробная смерть плода, гипотрофия новорожденного.

Следует особо отметить, что во время беременности существенно возрастает риск развития пиелонефрита вследствие действия целого ряда факторов, которые в совокупности ведут к нарушению почечного кровотока и уродинамики (крупный плод, узкий таз, многоводие, многоплодие, латентно протекающие болезни почек, интеркуррентные воспалительные заболевания и т.п.).

Если говорить о пациентах с нейрогенными дисфункциями нижних мочевыводящих путей, то к развитию и рецидивам ИМП может приводить неадекватное лечение основного заболевания. В этом случае повышенное внутрипузырное давление в фазу накопления, а также камни мочевого пузыря способствуют неполному его опорожнению с развитием и поддержанием инфекционно-воспалительных процессов. Особенно высок риск развития ИМП у пациентов с инсультом во время пребывания в стационаре, независимо от того, проводилась катетеризация мочевого пузыря или нет. В целом у пациентов с неврологическими заболеваниями развитие ИМП ассоциировано с неблагоприятными неврологическими исходами, увеличением продолжительности пребывания в стационаре. Пациентов с нейропатией мочевого пузыря необходимо обучать профилактическим мерам, направленным на прекращение застоя мочи:

- соблюдение режима мочеиспускания каждые 3-4 ч (за исключением ночи) в условиях отсутствия позывов;
- массаж надлобковой части живота после мочеиспускания;
- при необходимости – назначение нейрогенных препаратов, восстанавливающих моторику мочевого пузыря.

Что касается больных СД, то ИМП – это наиболее частое урологическое осложнение основного

заболевания. Основными патогенетическими факторами при этом являются:

- токсическое и дисметаболическое воздействие гипергликемии;
- микро- и макроангиопатии с ишемией тканей мочеполювой системы;
- специфическая полинейропатия, приводящая к нейрогенной дисфункции мышечного слоя мочевого пузыря с последующим развитием задержки мочи;
- сниженная фагоцитарная активность лейкоцитов и бактерицидность мочи, а также повышение адгезии уропатогенов на фоне глюкозурии.

Принимая во внимание все вышесказанное, профилактику и лечение ИМП у пациентов с СД следует проводить одновременно со стабилизацией гликемии. При выборе антибактериальной терапии (АБТ) необходимо учитывать возраст, осложнения СД, факторы, влияющие на иммунную систему, состояние почек и печени, реакцию мочи. Курс АБТ должен быть более длительным, чем у пациентов без СД, по причине большего риска развития тяжелых осложнений со стороны почек, частоты случаев реинфекции, а также трудностей достижения полного излечения.

Следует отдельно напомнить и о специфических ИМП, в частности о туберкулезе мочевой системы, который развивается вторично, через 10-15 лет после легочного или костно-суставного туберкулеза. При этом сочетание стерильной пиурии с симптомами мочевой инфекции (пиелонефрита) требует исключения атипических уропатогенов: микобактерий туберкулеза, хламидий, микоплазм. Туберкулез мочевой системы можно заподозрить при обнаружении следующих признаков в нескольких анализах мочи:

- кислая реакция;
- асептическая пиурия;
- микрогематурия;
- бесцилиндровая протеинурия.

После обнаружения данных признаков необходимо произвести 3-кратный бакпосев мочи с целью выявления микобактерий туберкулеза.

При работе с пациентами, страдающими ИМП, возникает ряд проблем, снижающих эффективность назначаемой терапии. К таковым относятся:

- самолечение;
- позднее обращение к врачу;
- неадекватная длительность, несоблюдение режима АБТ.

В соответствии с национальными рекомендациями 2017 года препаратами выбора при остром неосложненном цистите (ОНЦ) считаются фосфомицина трометамол 3 г однократно или фуразидина калиевая соль по 100 мг 3 р/сут в течение 5-7 дней. Альтернативные препараты – пероральные фторхинолоны в течение 3 дней (офлоксацин по 200 мг 2 р/сут, ципрофлоксацин или левофлоксацин по 500 мг 2 р/сут) или цефалоспорины в течение 5-7 дней (цефиксим или цефтибутен 400 мг 1 р/сут, цефуроксим 250 мг 2 р/сут).

В свою очередь, недавно обновленные рекомендации IDSA (Infections Diseases Society of America) акцентируют внимание на том, что при лечении неосложненных ИМП к препарату, выбранному в качестве эмпирической АБТ, резистентность уропатогенов должна быть $<20\%$ (инфекции нижних мочевыводящих путей) и 10% (верхние мочевыводящие пути). При этом в рекомендациях EAU (2017) фторхинолоны исключены из перечня препаратов для лечения ОНЦ, а в Евразийских клинических рекомендациях (2016) препаратом первой линии является цефиксим. Почему именно этот препарат?

По результатам, полученным в ходе различных исследований, цефиксим обладает более высокой клинической и бактериологической эффективностью и безопасностью в сравнении с чаще назначаемым в предыдущие годы ципрофлоксацином. Что касается пациент-ориентированного подхода, то цефиксим доступен в форме Солютаб****, отличие которой от традиционных пероральных антибиотиков основано на 7 инновационных технологиях:

- высокое качество субстанции;
- запатентованная технология гранулирования;
- полное и предсказуемое всасывание антибиотика в тонкой кишке;
- технология контролируемого высвобождения активного вещества;
- минимальное количество наполнителя (нет глютена, сахара);
- технология контролируемого распада;
- гипоаллергенные ароматизаторы.

В парадигме пациент-ориентированного подхода необходимо также отметить преимущества оригинального цефиксима перед его генериками. Так, результаты сравнительного исследования кинетики растворения оригинального цефиксима (в форме Солютаб) и генерика показали, что количество растворенного цефиксима через 1 ч было на 20-30% меньше у генерика. Это позволило исследователям сделать вывод о том, что несоответствие кинетики растворения может быть прогностическим признаком недостаточной биодоступности и, как следствие, недостаточной клинической эффективности генерического препарата (Зырянов С.К., 2016).

Что касается актуальной проблемы рецидивирующих ИМП (РИМП), при выборе препарата EAU (2017) рекомендует следующий подход, основанный на принципах доказательной медицины (уровень доказательств, степень рекомендаций):

- антибиотикопрофилактика короткими курсами (2b, A);
- использование низких доз антибиотиков после полового акта (2b, B);
- местная заместительная гормональная терапия в климактерии (1b, A);
- иммуноактивная профилактика (1a, A).

При РИМП используется лизат бактерий *E. coli* (наиболее частые уропатогены). Для терапевтической иммунизации препарат назначают по 1 капсуле в день перорально в течение 3 месяцев.

Таким образом, учитывая ряд проблем, возникающих при выборе препарата для АБТ (отсутствие новых классов антибиотиков, рост полирезистентности уропатогенов ко всем уже имеющимся препаратам, а также вызванные ими побочные эффекты), очевидно, что на сегодняшний день необходимы альтернативные стратегии в рамках пациент-ориентированного подхода. В этой парадигме иммунопрофилактика рецидивов ИМП имеет самые высокие качество и уровень доказательств.



Собственный опыт применения альтернативной терапии РИМП представила доктор медицинских наук, профессор Тамара Сергеевна Перепанова.

– РИМП считаются наиболее сложной темой в инфектологии в силу их распространенности, трудностей в диагностике и выборе метода терапии. Основными факторами развития РИМП являются биологические и генетические особенности макроорганизма, увеличивающие чувствительность к уропатогенам, а также вирулентность микроорганизмов. Дополнительными предрасполагающими факторам РИМП служат сама слизистая оболочка мочеполювого тракта, ее дефекты (фистулы, абсцессы, опухоли), различные образования (камни, инородные тела), которые в совокупности создают благоприятные условия для пролиферации и персистенции уропатогенов.

На практике РИМП подразделяют на осложненные и неосложненные, в развитии которых принимают участие разные патофизиологические механизмы (табл. 2). Установлено, что наиболее частым (до 80% случаев) возбудителем обоих типов РИМП являются UPEC (уропатогенные штаммы *E. coli*), которые обладают уникальными факторами вирулентности, обеспечивающими успешную пролиферацию и длительную персистенцию в макроорганизме:

- высокие адгезивные свойства (фимбрии, сидерофоры, адгезин);
- возможность преодолевать электростатические силы между клеточной мембраной и поверхностью материала (функциональные флагеллы);
- инвазия, репродукция, репликация в клетках уротелия;

Таблица 2. Характеристика РИМП	
Неосложненные РИМП	Осложненные РИМП
Несостоятельность мукозального иммунитета	Биопленки на слизистых оболочках мочеполювого тракта
Разрушение защитного слоя оболочки мочевого пузыря (воспаление, недостаточность женских половых гормонов)	Биопленки на катетерах, дренажах, камнях (инфекция инородного тела)
Персистенция возбудителей (QIR, IBS)	Мультирезистентность уропатогенов
Модулирование врожденного иммунного ответа слизистых на UPEC	

Продолжение на стр. 18.

Рациональная фармакотерапия урологических инфекций: что нового?

Продолжение. Начало на стр. 16.

- при воспалительном ответе слизистой — инвазия в глубокие слои уротелия и создание покоящихся внутриклеточных резервуаров бактерий (QIR);

- персистенция покоящихся клеток в поверхностном слое уротелия (IBS).

Такие свойства UPEC значительно снижают эффективность антимикробных средств. При этом следует заметить, что при острой ИМП целью терапии является эрадикация возбудителя, в то время как при РИМП — увеличение безрецидивного периода и улучшение качества жизни пациента. Поэтому лечебная тактика для РИМП предусматривает как АБТ, так и препараты, влияющие на врожденный иммунный ответ слизистых оболочек мочевыводящих путей. Вместе с тем традиционную терапию РИМП осложняет ряд факторов:

- отсутствие консенсуса в лечении;
- частые курсы АБТ, приводящие к развитию дисбиоза кишечника и мочеполового тракта, селекции микроорганизмов со множественной лекарственной резистентностью;

- возврат симптомов РИМП после отмены длительной антибиотикопрофилактики;

- часто присутствует симптоматика ИМП без бактериурии или асимптоматическая бактериурия на фоне РИМП;

- смена возбудителей в моче или комменсальная колонизация энтеробактериями (*E. coli*, *E. faecalis*).

Поэтому специалисты все больше обращаются к нетрадиционным методам лечения и профилактики РИМП, влияющим не только на уропатогены, но и на формирование адекватного местного и системного иммунного ответа макроорганизма:

- бактериальный антагонизм (пробиотики, содержащие лактобациллы);
- бактериофаги;
- инстилляции препаратов гиалуроновой кислоты (гиалуронат цинка, натрия);
- фитотерапия;
- иммунотерапия.

Выше было отмечено, что иммунотерапия ИМП основана на доказательствах высокого качества. В рутинной клинической практике для лечения РИМП успешно используется препарат Уро-Ваксом^{***}, который содержит лиофилизированные *E. coli* и специфически воздействует на факторы иммунной защиты урогенитального тракта, а именно:

- стимулирует активность макрофагов, Т- и В-лимфоцитов, НК-клеток;
- усиливает фагоцитоз, синтез противовоспалительных цитокинов, протекторных антител, интерферонов.

Эти эффекты в совокупности приводят к ускорению элиминации уропатогенов, нейтрализации их токсинов и формированию иммунологической памяти, что способствует длительному безрецидивному периоду и повышению качества жизни пациентов с РИМП.



В 2016 г. мы закончили 5-летнее исследование, дизайн которого включал изучение иммунного статуса у пациентов с рецидивирующим циститом (РЦ) и оценку влияния препарата Уро-Ваксом на показатели иммунитета. Пациентки были разделены на 2 группы: 1-я группа получала лиофилизат из 18 штаммов *E. coli* по 1 капсуле утром натощак в течение 3 мес; 2-й группе традиционно проводилась АБТ в соответствии с действующими рекомендациями. В обеих группах через 3 мес терапии и 6 мес наблюдений проводился контроль иммунологической панели

по множеству показателей. В конце периода наблюдения было выявлено, что общая эффективность терапии с использованием бактериального лизата *E. coli* в 1-й группе пациенток составила 73,3%, в то время как в группе стандартной АБТ — 50% ($p \leq 0,05$). Результаты исследования позволили нам сделать ряд выводов:

- у женщин с РЦ имеются выраженные нарушения системного и местного (мукозального) иммунитета, обуславливающие высокую частоту РИМП;

- терапия бактериальными лизатами, содержащими, приводит к нормализации или значимому улучшению показателей иммунитета у женщин с РЦ, при этом по большинству параметров улучшение сохраняется в течение не менее 3 мес после иммунотерапии;

- традиционная АБТ у пациенток с РЦ не оказывает существенного влияния на состояние иммунитета;

- иммунотерапия способствует более эффективной эрадикации возбудителя из мочевыводящих путей и уменьшает частоту рецидивирования цистита по сравнению с традиционной АБТ.



Председатель правления Европейской секции инфекций в урологии Европейской урологической ассоциации, заведующий клиникой урологии, педиатрической урологии и андрологии Университета им. Юстуса Либиха (г. Гессен, Германия), профессор Флориан Вагенленер позначил присутствующим с современными данными о перспективных направлениях терапии и превенции РИМП.

— Как известно, РИМП дифференцируют на осложненные и неосложненные. При этом последние встречаются гораздо чаще, и в основном у женщин. Почти 50% мировой женской популяции хотя бы один раз в жизни перенесла ИМП, 20% из них испытывают рецидив заболевания, 30% — приобретают РИМП, а остальные страдают от очень частых ИМП. Данные исследования GESPRIT, проведенного в 5 крупнейших странах Европейского континента, свидетельствуют о значительном социально-экономическом бремени РИМП, об увеличении затрат для национальных систем здравоохранения, о росте издержек и ухудшении качества жизни пациентов (Wagenlenher F. et al., 2017).

Патофизиология осложненных и неосложненных РИМП хотя и различается, но практически всегда характеризуется восходящим путем инфицирования. При этом всегда присутствуют факторы, в совокупности способствующие рефлюксу и развитию ИМП: камни, инородные тела, анатомические нарушения, медицинские вмешательства на мочеполовых органах в прошлом и т. п.

Каким образом уропатогены проникают в мочевыводящие пути? Анатомическая группа Университета Гессена установила, что только в эпителии уретры есть специфические клетки (мы их называем «хранители врат»), строение которых схоже с таковым клеток вкусовых рецепторов слизистой оболочки языка. Специфические клетки уретры контактируют с нервными рецепторами, секретирующими ацетилхолин. Почему эти рецепторы находятся в уретре? В уродинамических исследованиях было установлено, что ацетилхолиновые рецепторы призваны распознавать горький вкус, которым обладают некоторые бактерии; это помогает иммунной системе идентифицировать такие патогены в качестве мишеней и предотвратить восходящее инфицирование. Формированию РИМП у некоторых людей, по-видимому, способствует генетически детерминированное отсутствие или функциональная недостаточность «хранителей врат» в уротелии. Кроме того, уропатогены могут проникать и в более глубокие слои слизистой оболочки мочевыводящих путей; относительно способа такой «миграции» существует множество гипотез и основанных на них терапевтических стратегий. Например, поверхностный эпителий мочевого пузыря не только является мощным барьером для мочи, но также служит регулятором его объема посредством апикального экзоцитоза специализированных веретенообразных везикул при растяжении мочевого пузыря. Во время смены циклов его наполнения и опорожнения бактерии могут попадать внутрь «зонтичных клеток»

путем эндоцитоза, что впоследствии делает их недоступными для любых антимикробных препаратов. В 2007 г. эксперименты на мышах показали, что воздействовать на внутриклеточные UPEC можно при помощи форсколина, который способствует экзоцитозу веретенообразных везикул и возвращению бактерий во внеклеточную среду (Bishop B.L. et al., 2007). Другая стратегия предлагает использование пероральной D-маннозы. Результаты рандомизированного открытого исследования продемонстрировали, что порошок D-маннозы значительно снизил риск РИМП, при этом клинический эффект был сопоставим с таковым нитрофурантоина (Kranjces B. et al., 2014). Указанные стратегии представляют собой перспективные направления, находящиеся в стадии дальнейшего изучения.



Сегодня европейские руководства по лечению и профилактике РИМП рекомендуют в первую очередь использовать иммуностимуляторы при всех возможных ситуациях и во всех возрастных группах пациентов. В арсенале практикующих специалистов имеется пероральный иммуностимулятор ОМ-89, который представляет собой экстракт из 18 штаммов UPEC. Эффективность ОМ-89 продемонстрирована в 6 рандомизированных клинических исследованиях и 3 метаанализах. У женщин в период постменопаузы для предотвращения РИМП используют вагинальные эстрогены, способствующие восстановлению естественной микрофлоры мочеполовых путей, а также препараты для внутримышечной и вагинальной иммуностимуляции.

В целом сегодня пока не существует единственной специфической превентивной стратегии предотвращения РИМП; исключением могут стать вакцины, появление которых ожидается в будущем.

Очевидно, что камертоном научно-практической конференции стал персонифицированный подход в лечении урологических инфекций, который предполагает разработку и применение инновационных методов фармакотерапии, не только оказывающих влияние на уропатогены, но и стимулирующих иммунную систему самого пациента.

Подготовила **Наталья Позднякова**

3

Справка 3У

***В Украине препарат тамсулозина пролонгированного действия с пероральной системой контролируемой абсорбции представлен препаратом Омник Окс, каждая таблетка содержит 0,4 мг тамсулозина.**

****Каждая таблетка препарата Везомни, являющегося фиксированной лекарственной комбинацией для лечения СНМП, а также ДГПЖ, содержит солифенадина сукцинат 6 мг, что соответствует 4,5 мг солифенадина, и тамсулозина гидрохлорида 0,4 мг, что соответствует 0,37 мг тамсулозина.**

*****Препарат Уро-ваксом (каждая капсула содержит лиофилизат бактерий *E. coli* 6 мг) является иммуностимулирующим агентом, который оказывает следующее действие: стимулирует Т-лимфоциты, индуцирует производство эндогенного интерферона и увеличивает содержание иммуноглобулина А (IgA), в том числе в моче.**

******Солютаб является диспергируемой формой таблеток, использующейся компанией «Астеллас» для выпуска антибиотиков и позволяющей повысить биодоступность до уровня, сопоставимого с инъекционным, а также обеспечить прогнозируемость фармакокинетических процессов. В форме Солютаб, например, выпускаются такие антибиотики, как Вильпрафен Солютаб, Супракс Солютаб, Юнидокс Солютаб и др.**

Всесвітній день нирки — 2018

6 березня у м. Ірпені відбулася науково-практична конференція «Актуальні питання нефрології, діалізу та трансплантації», присвячена Всесвітньому дню нирки. Організатором заходу виступила Національна медична академія післядипломної освіти (НМАПО) ім. П.Л. Шупика (м. Київ), що цього року відзначає сторічний ювілей від дня заснування.

Доповідь доцента кафедри нефрології та нирково-замісної терапії НМАПО ім. П.Л. Шупика, доктора медичних наук **Т.Б. Бевзенко** стосувалася поєднання ревматичних хвороб, патологій нирок та вагітності.

Системний червоний вовчак (СЧВ), ревматоїдний артрит (РА) та васкуліти безпосередньо на фертильність не впливають. Зниження фертильності при ревматичних хворобах пов'язують із прийомом високих доз кортикостероїдів, циклофосфаміду, термінальною нирковою недостатністю (НН). Також з непліддям може бути пов'язаний антифосфоліпідний синдром (АФС). Індукція овуляції та екстракорпоральне запліднення (ЕКЗ) на тлі СЧВ та АФС асоціюються з підвищеним ризиком як материнських, так і ембріональних ускладнень, про що слід обов'язково попереджати пацієнток.

Усіх жінок з ревматичними хворобами також потрібно інформувати про переваги та недоліки різних видів контрацепції, зокрема про підвищення тромботичного ризику за умов вживання естрогеновмісних контрацептивів. Загалом жінкам з підвищеною ймовірністю тромбозів (при СЧВ, АФЛ, активному запаленні) краще надати перевагу іншим видам контрацепції.

Що стосується лактації, концентрація ліків у материнському молоці на рівні <0,1% від материнської дози вважається безпечною. За умов концентрації >10% слід уникати цих препаратів чи застосовувати їх з особливою обережністю. Винятком є метотрексат, який, незважаючи на низькі рівні в грудному молоці, може накопичуватися у тканинах та органах новонароджених. Біологічні хворобо-модифікуючі препарати (тоцилізумаб, анакіра, ритуксимаб) можуть у невеликих кількостях виявлятися у грудному молоці, однак через низьку біодоступність вони не засвоюються організмом дитини. Ризик ускладнень різних ревматичних хвороб при вагітності представлений у таблиці.

При РА активність хвороби під час вагітності зазвичай зменшується, однак близько 20% відзначають загострення. Активність псоріатичного артриту та анкілозуючого спондилоартриту при вагітності в переважній більшості не міняється. Загострення СЧВ виникають у 2/3 вагітних; спалахи частіше розвиваються, якщо хвороба була активна на момент зачаття. Із загостренням також асоціюється припинення прийому гідроксихлорохіну, тому цей препарат слід застосовувати і під час вагітності. Для зниження ризику прееклампсії жінкам із СЧВ слід призначати низькодозовані препарати ацетилсаліцилової кислоти, особливо при активному захворюванні, анамнезі вовчакового нефриту, артеріальної гіпертензії чи АФС. Необхідні обстеження для пацієнтки із СЧВ при плануванні вагітності включають розгорнуті загальні аналізи крові та сечі, протеїно- та ліпідогаму, визначення рівня глікемії, сечової кислоти, добової протеїнурії, співвідношення білок / креатинін сечі, визначення рівнів білків системи комплемента (С3, С4), анти-дсДНК, анти-Ro/SS-A та анти-La/SS-B антитіл, антифосфоліпідних та антикардіоліпінних антитіл, вовчакового антикоагулянту, антитіл проти

β2-глікопротеїну-1. В ідеалі вагітність слід планувати, коли активність СЧВ стабільна впродовж 6 міс.

Для жінок з анамнезом акушерського АФС, тромбоемболією чи факторами ризику тромбоемболії під час вагітності слід розглянути профілактику низькомолекулярними гепаринами. Жінкам, що отримують варфарин, відомий своєю тератогенною дією, або інший пероральний антикоагулянт, потрібно також порекомендувати розглянути можливість переходу на низькомолекулярний гепарин.

За умов СЧВ та синдрому Шегрена патогенні антитіла можуть переходити від матері до плода протягом 16-32 тиж вагітності, викликаючи неонатальний вовчак у 5% випадків.

Небажаною є вагітність для жінок із хронічними хворобами нирок IV-V стадії, легеневою гіпертензією, високою активністю ревматичного процесу, АФС з акушерським анамнезом.

Таким чином, вагітність у жінок з ревматичними хворобами потребує багатопрофільного ретельного контрольованого скоординованого підходу до, під час та після неї. Перед вагітністю важливо пояснити матері ймовірні ускладнення, встановити контроль активності хвороби, провести скринінг на предмет гіпертензії та уражень нирок, виключити легенеvu гіпертензію та відповідним чином відрегулювати лікування. Під час вагітності слід контролювати всі аспекти хвороби (залучення нирок, ускладнення), особливо у пацієнток із СЧВ, АФС, системними васкулітами та системною склеродермією. Після вагітності потрібно проконсультувати матір стосовно всіх післяпологових питань (грудне вигодовування, подальша контрацепція), а також контролювати та лікувати різноманітні післяпологові ускладнення, оскільки вони поширені при всіх ревматичних хворобах.



Завідувач кафедри патологічної та топографічної анатомії НМАПО ім. П.Л. Шупика, доктор медичних наук, професор О.О. Дядик присвятила свій виступ IgG4-асоційованим захворюванням (IgG4-A3), а саме: сучасним уявленням про цю групу патологій та морфологічним особливостям ураження нирок.

IgG4-A3 — відносно нове поняття, що описує групу захворювань невідомої етіології, які характеризуються наявністю великої кількості IgG4-позитивних Т-лімфоцитів у ділянці ураження з виразним фібруванням цих ділянок та підвищеним рівнем IgG4 в сироватці крові (Stone J.H. et al., 2012). Хвороби цієї групи найчастіше зустрічаються серед чоловіків середнього та старшого віку.

IgG4-A3 включають аутоімунний панкреатит І типу, склерозуючий сіалоаденіт (ці дві хвороби є найбільш дослідженими патологіями цього ряду), ураження нирок (тубулоінтерстиційний нефрит, мембранозний гломерулонефрит, IgA-нефропатія), склерозуючий холангіт, хронічний склерозуючий дакриоденіт, склерозуючий тиреоаденіт (зоб Ріделя), інтерстиційний пневмоніт, легеневі запальні псевдопухлини, орбітальну псевдопухлину, ідіопатичний ретроперитонеальний фіброз, аортит, парааортит, ураження шлунково-кишкового тракту, локальні ізольовані лімфаденопатії.

На підставі проведених раніше досліджень стандартом діагностики IgG4-A3 було визнано проведення біопсії ураженої ділянки з імуногістохімічним забарвленням IgG4-позитивних плазмочитів та вимірювання рівня IgG4 у сироватці крові. Результати лабораторних досліджень за умов IgG4-A3 включають також гіперкомплементемію та еозинофілію.

Ураження нирок при IgG4-A3 найчастіше відбувається за типом тубулоінтерстиційного нефриту з подальшим розвитком гострої чи хронічної хвороби нирок. У частині випадків розвивається мембранозна нефропатія, IgA-нефропатія тощо. Проявами уражень нирок при IgG4-A3 можуть бути поява псевдопухлин, гетерогенність ниркової тканини за результатами комп'ютерної томографії, супутні ураження інших органів (аутоімунний панкреатит, запальні ураження кишечника, аневризми аорти, висип на шкірі тощо). Гістологічне дослідження при IgG4-нефропатії дозволяє виявити інтерстиціальне запалення з великою кількістю плазмочитів, інтерстиціальний фіброз, атрофію каналців, потовщення та розщеплення тубулярної базальної мембрани. IgG4-A3 нирок потребує диференційної діагностики з ідіопатичним тубулоінтерстиційним нефритом, вовчаковим гломерулонефритом, синдромом Шегрена, гігантоклітинним тубулітом, хронічним



пієлонефритом, лімфомами, лейкозами, пухлинами нирки, малоімунним (раісі-імпіле) некротизуючим гломерулонефритом та гломерулонефритом з півмісяцями.

Отже, IgG4-A3 нирок — це відносно нове захворювання, що може поєднуватися з іншими гломерулонефритами. Для розуміння цієї групи патологій та прогнозування їхніх наслідків ключову роль може зіграти виявлення відповідних молекулярних маркерів.

Допент кафедри нефрології та нирково-замісної терапії НМАПО ім. П.Л. Шупика, кандидат медичних наук О.І. Таран представила клінічний випадок успішної вагітності в пацієнтки з хронічною хворобою нирок V стадії.

Порушення репродуктивної функції хворих на хронічні хвороби нирок (ХХН) пов'язані з рядом чинників, серед яких аменорея та ановуляція, збільшення концентрації в крові пролактину та лютеїнізуючого гормону, зниження лібідо, наявність уремичних токсинів, уремична нейропатія, прийом деяких ліків.

На даний час відома велика кількість випадків зачаття в діалізних хворих на ХХН, перший з яких був описаний у 1971 р. (Confortini та співавт.). Частота вагітностей у жінок дітородного віку, які знаходяться на діалізі, становить, за різними даними, від 0,3-1,4 до 1-7% на рік. Відповідно до статистики 2017 р., народженням живої дитини закінчується 30-50% вагітностей діалізних пацієнток.

Європейська асоціація нирки (ERA), Європейська асоціація діалізу та трансплантації (EDTA) та національні протоколи не надають безпосередніх рекомендацій щодо ведення вагітних, які лікуються діалізом. З ретроспективного аналізу окремих випадків відомо, що успішність завершення вагітності залежить від своєчасності її діагностики, а також від ретельного та багатопрофільного ведення цього контингенту хворих.

У наявній літературі представлено кілька рекомендацій стосовно ведення вагітних пацієнток під час діалізу. Серед них проведення щоденного, але короткого сеансу діалізу (2,5-3 год); контроль сухої ваги (приріст ваги у майбутньої матері слід повторно оцінювати щоденно у відповідності до змін припустимої ваги плода); використання біологічно сумісних мембран; лікування анемії (препаратами еритропоєтину та засобами на основі заліза); попередження дефіциту фолієвої кислоти в І триместрі вагітності з метою запобігання дефектам розвитку нервової трубки.

Прикладом ситуації є такий клінічний випадок: пацієнтка Л., 1985 р.н., хворіє на цукровий діабет (ЦД) 1 типу з 1990 р. У 2009 р. у хворої було задокументовано ХХН ІІІ стадії. Того ж року пацієнтка мала першу вагітність, яку було перервано в терміні 12-13 тиж за медичними показаннями. У 2011 р. відзначено прогресування діабетичної ХХН, встановлена IV-V стадія хвороби та запропонована нирково-замісна терапія, від якої пацієнтка та її родина категорично відмовилися. Натомість хвора брала участь у міжнародному дослідженні вугільного сорбенту та спостерігалася у нефролога. У квітні 2012 р. була діагностована друга вагітність у терміні 15-16 тиж на тлі такого діагнозу: «ЦД 1 типу, тяжкий перебіг, стадія субкомпенсації. Діабетична ХХН V стадії, сечовий синдром, артеріальна гіпертензія ІІ ступеня, анемія середнього ступеня тяжкості. Універсальна діабетична ангіопатія. Проліферативна ретинопатія та катаракта обох очей. Хронічна інфекція нирок та сечовивідних шляхів у фазі ремісії». Хвора та її родичі були проінформовані про ризики щодо життя вагітної та плода, проте від переривання вагітності категорично відмовилися. Для подальшого ведення вагітності та пологів хвору було переведено до пологового будинку № 5 м. Києва. Ведення вагітності пацієнтки включало гемодіаліз 2 р/тиж по 2 год; ультразвукове дослідження плода з реєстрацією серцевих скорочень 1 р/тиж; інсулінотерапію (інсулін гларгін, інсулін глюлізин); лікування артеріальної гіпертензії (ніфедипін, бісопролол); лікування анемії (заліза (ІІІ) гідроксиду полімальтозат, епоєтин бета); препарати кальцію. На тлі лікування артеріальний тиск хворої утримувався на рівні 140-150/90 мм рт. ст. Незважаючи на деяке падіння швидкості клубочкової фільтрації, вагітність закінчилася успішно. Після пологів минуло 5 років. З вересня 2012 р. хвора знаходиться на постійному амбулаторному перитонеальному діалізі 4 р/добу (розчині DIANEAL та EXTRANIL). Стан хворої задовільний (гемоглобін 109 г/л, гематокрит 31,6%, еритроцити 3,52x10¹²/л, сечовина 23,8 ммоль/л, креатинін 678 мкмоль/л, глюкоза крові 10,7 ммоль/л, загальний білок 71 г/л, альбумін 40%, холестерин 7,71 ммоль/л, паратгормон 303 пг/л, калій 6,76 ммоль/л, кальцій 2,3 ммоль/л, фосфор 2,21 ммоль/л, показник ефективності діалізу Кt/v 2,59). Цим випадком підкреслюється важливість участі пацієнта в прийнятті рішень стосовно свого життя та тактики лікування. У даному випадку дещо ризиковане рішення важкої пацієнтки про збереження вагітності мало наслідком успішні пологи.

Підготувала **Лариса Стрільчук**



ДЛЯ ПАЦІЄНТІВ З ДГПЗ

ТАМСІН ФОРТЕ

Тамсулозину гідрохлорид 0,4 мг. Таблетки пролонгованої дії



М.Г. Романюк, к.мед.н., П.В. Аксенов, к.мед.н., Украинский институт сексологии и андрологии, г. Киев

Эффективность Тамсина форте в лечении мочекаменной болезни

Сегодня минимально инвазивные методики лечения конкрементов мочеточника принято в урологической практике считать золотым стандартом терапии. Большое число усовершенствований эндоурологических техник и инструментария значимо изменило подход к лечению камней мочеточника – от открытых операций к минимально инвазивным методикам, таким как экстракорпоральная ударно-волновая терапия (ЭУВТ), удаление камней методом уретерореноскопии (УРС), или активному наблюдению.

Тем не менее и эти современные техники не являются полностью безопасными, к тому же они достаточно дорогостоящие и доступны далеко не везде в Украине. Минимально инвазивные техники (ЭУВТ или уретероскопия), как и консервативное ведение (активное наблюдение) чаще всего используются для ведения камней нижней трети мочеточника. Но выбор оптимальной тактики зависит в основном от доступного оборудования, типа и размеров камня, особенностей протекания болезни у пациента и навыков хирурга [1].

Недавние исследования продемонстрировали хорошие результаты использования консервативной литогонной терапии для камней дистальной части мочеточника относительно сроков отхождения камней, контроля боли при почечных коликах, использования препаратов (нифедипин, преднизолон и др.), способных изменять функционирование мочеточника, закрытого камнем. В последнее время в этом качестве все чаще используется α₁-адренблокатор тамсулозин (α₁A).

Большинство научных исследований эффективности тамсулозина в терапии камней нижней трети мочеточника были осуществлены за рубежом и показали разные результаты. Спектр заболеваний в странах со средним уровнем доходов (таких как Украина) отличается от такового в экономически развитых странах. Объясняется это несколькими причинами: не всегда вовремя пациенту устанавливают правильный диагноз, украинские врачи плохо осведомлены в отношении современных методик лечения, многие лечебные учреждения (особенно

в удаленных от центра районах) недостаточно оснащены необходимым оборудованием. Цель нашего проспективного исследования заключалась в том, чтобы сравнить литогонную терапию с использованием тамсулозина и без в лечении камней нижней трети мочеточника в течение нескольких дней без необходимости госпитализации, которая требуется в случае проведения сеансов ЭУВТ или эндоскопического лечения [1-3].

Материалы и методы

Проспективное рандомизированное контролируемое исследование было проведено на базе Украинского института сексологии и андрологии в соответствии с Декларацией Хельсинкского соглашения. Перед включением в исследование от всех его участников (n=104; возраст 18-65 лет) было получено письменное информированное согласие.

В исследование были включены пациенты с мочекаменной болезнью и клинически проявляемым односторонним единичным камнем размером ≥4 мм и ≤10 мм (по длинной оси) в нижней трети мочеточника (находящийся на уровне седалищной ости и ниже), подтвержденным по данным ультразвукового исследования (УЗИ), урографии или, при необходимости, – компьютерной томографии. Перед исследованием всем участникам были назначены лабораторные исследования: крови (общий анализ, на мочевины, креатинин), мочи (общий анализ, бактериальный посев).



М.Г. Романюк



П.В. Аксенов

Из исследования исключались все пациенты с признаками острой мочевой инфекции, лихорадки, острой или хронической почечной недостаточности, оперативными или эндоскопическими вмешательствами по поводу урологических заболеваний в анамнезе, выраженным гидронефрозом, диабетом, гиперчувствительностью к α-блокаторам в анамнезе, а также беременные женщины.

Все больные были поровну рандомизированы на 2 группы: участники 1-й группы получали терапию с тамсулозином, 2-я группа была контрольной.

Пациенты основной группы каждое утро получали препарат Тамсин форте (производства компании «Синтон», Испания), в котором тамсулозин содержался в таблетках пролонгированного действия в дозировке 0,4 мг. Препарат нужно было принимать через полчаса после завтрака в течение максимального периода (он составлял 28 дней) или до самопроизвольного отхождения камня (как правило, это происходило раньше). Специальная форма тамсулозина в Тамсин форте позволяла уменьшить количество побочных эффектов со стороны сердечно-сосудистой системы. Кроме этого пациенты пили много воды и других жидкостей, принимали дротаверин по 1 таблетке 3 раза в день, литогонные фитопрепараты, а также, при необходимости, НПВП (диклофенак натрия по 75 мг перорально) в течение всего периода исследования.

Больным контрольной группы был также рекомендован повышенный питьевой режим, прием дротаверина по 1 таблетке 3 раза в день, литогонные фитопрепараты, а также, при необходимости, НПВП (диклофенак натрия по 75 мг перорально) в течение всего периода исследования.

Пациентам еженедельно проводили УЗИ почек, мочеточников и мочевого пузыря, каждые 2 нед – рентгенологическое исследование (обзорная урограмма), окончательная оценка осуществлялась через 4 нед после начала лечения. Успешным результатом считалось полное отхождение камня. Неудачным – если конкремент не отошел в течение 4 недель.

Статистический анализ

Статистическая обработка результатов проводилась при помощи программы Statistica 6.1. Полученные данные были представлены в виде таблиц. Оценка количественных данных проводилась при помощи теста Фишера, χ²-теста и Т-теста. Верификационные тесты проведены со степенью вероятности 99,7% (p<0,01) и с вероятностью 95% (p<0,05).

Результаты

В 1-й группе мужчин было 65,4%, во 2-й – 67,3%. При помощи χ²-теста достоверной разницы в группах между соотношением полов обнаружено не было (χ²=0,04; p=0,835). При распределении пациентов по возрасту больше всего оказалось участников в возрасте 30-39 лет (33,7%), затем 20-29 лет (27,9%), 40-49 лет (20,2%), 50-59 лет (10,6%), моложе 20 лет было 6,7% пациентов и старше 60–1%. Достоверной разницы между группами при анализе по возрасту не было (χ²=0,334; p=0,987) (табл. 1).

Средний возраст пациентов, включенных в исследование, составил 35,5±11,0 года. Средний

Продолжение на стр. 22.

Таблица 1. Распределение участников исследования по полу и возрасту							
Данные участников	1-я группа (Тамсин форте)		2-я группа (контрольная)		Всего		p
	n	%	n	%	n	%	
Всего	52	100,0	52	100,0	104	100,0	
Пол							
Мужской	34	65,4	35	67,3	69	66,3	$\chi^2=0,04$ p=0,835
Женский	18	34,6	17	32,7	35	33,7	
Возрастные группы, лет							
<20	3	5,8	4	7,7	7	6,7	$\chi^2=0,334$ p=0,987
20-29	15	28,8	14	26,9	29	27,9	
30-39	18	34,6	17	32,7	35	33,7	
40-49	10	19,2	11	21,2	21	20,2	
50-59	5	9,6	6	11,5	11	10,6	
>60	1	1,9	0	0,0	1	1,0	
Среднее ± CO	35,5±11,0		35,5±11,0		35,5±11,0		p=0,879

Таблица 2. Размеры камня по группам участников исследования						
Размер камня, мм	1-я группа (Тамсин форте)		2-я группа (контрольная)		Всего	
	n	%	n	%	n	%
4-5	16	30,8	17	32,7	33	31,7
6-7	20	38,5	18	34,6	38	36,5
8-9	14	26,9	16	30,8	30	28,8
10	2	3,8	1	1,9	3	2,9
Всего	52	100	52	100,0	104	100,0
Среднее ± СО	6,5±1,6		6,6±1,5		6,5±1,6	

T-тест, p-значение: T=0,23; p=0,096

Таблица 3. Локализация камня в мочеточнике по группам участников исследования						
Локализация камня в мочеточнике	1-я группа (Тамсин форте)		2-я группа (контрольная)		Всего	
	n	%	n	%	n	%
Справа	27	51,9	29	55,8	56	53,8
Слева	25	48,1	23	44,2	48	46,2
Всего	52	100	52	100,0	104	100,0

χ²=0,03; p=0,844

Эффективность Тамсина форте в лечении мочекаменной болезни

Продолжение. Начало на стр. 21.

Таблица 4. Сроки отхождения камней по группам участников исследования

Сроки отхождения камня, сут	1-я группа (Тамсин форте)		2-я группа (контрольная)		Всего	
	п	%	п	%	п	%
<7	18	34,6	16	30,8	34	32,7
7-14	26	50,0	18	34,6	44	42,3
15-21	3	5,8	3	5,8	6	5,8
22-28	-	-	-	-	-	-
Камень не вышел	5	9,6	15	28,8	20	19,2
Всего	52	100	52	100,0	104	100,0

Вышел/не вышел: тест Фишера; p=0,23

Таблица 5. Частота самопроизвольного отхождения камней разного размера по группам участников исследования

Размер камня, мм	1-я группа (Тамсин форте)		2-я группа (контрольная)		p
	Всего камней	Отошедшие камни	Всего камней	Отошедшие камни	
4-6	28	25 (89,2%)	28	23 (82,1%)	0,704
7-10	24	20 (83,3%)	24	12 (50,0%)	0,03

Таблица 6. Влияние тамсулозина на время отхождения камней и дозу анальгетика

	1-я группа (Тамсин форте)	2-я группа (контрольная)	p
Среднее значение времени отхождения, дни	9,6±7,1	13,7±7,3	0,034
Средняя доза анальгетика, мг	63,7±45,2	109,2±53,0	0,019

возраст участников 1-й группы – 35,5±11,0 года, 2-й группы – 35,5±10,8 года. При помощи Т-теста достоверной разницы между группами в отношении среднего возраста (p>0,05) выявлено не было.

Размеры большей части конкрементов составляли 6-7 мм (35,5%), затем 4-5 мм (31,7%), 8-9 мм – у 28,8% участников и 10 мм – у 2,9%. Распределение размеров камней в группах было сопоставимым (табл. 2). Средние размеры камня у пациентов, включенных в исследование, составляли 6,5±1,6 мм. Средние размеры камня в 1-й группе – 6,5±1,6 мм, во 2-й – 6,6±1,5 мм. При помощи Т-теста не было найдено достоверной разницы между группами в отношении размеров камня (T=0,23; p=0,996) (табл. 2).

В 53,8% случаев камень был расположен справа, в 46,2% – слева, причем камень чаще всего обнаруживался справа в обеих группах ($\chi^2=0,03$; p=0,844) (табл. 3).

У 37,2% пациентов время отхождения камней составляло <7 сут (в 1-й группе – 34,6%, во 2-й – 30,8%). От 7 до 14 дней камни отходили у 42,3% пациентов (в группе тамсулозина – 50,0%, в контрольной группе – 34,6%). От 15 до 21 суток камень отходил у 5,8% участников исследования (этот показатель оказался одинаковым в группах). Больше 21 дня и до конца исследования конкремент не отходил ни у одного пациента. Частота самостоятельного отхождения камня в группах составляла 90,4% (47 из 52 пациентов) и 71,2% (37 из 52 пациентов) соответственно. В группе тамсулозина отмечалось статистически достоверное преимущество в отношении частоты самостоятельного отхождения камня по сравнению с контрольной группой (тест Фишера; p=0,023) (табл. 4).

Из 28 камней размером 4-6 мм в 1-й группе 25 (89,2%) отошли самостоятельно, во 2-й группе – 23 (82,1%) из 28. Эта разница была не статистически значима (тест Фишера; p=0,704). Из 24 камней размером 7-10 мм в 1-й группе самостоятельно отошли 20 (83,3%), во 2-й – только 12 (50%). Между этими показателями отмечается значительная достоверная разница (тест Фишера; p=0,03) (табл. 5).

Среднее значение времени отхождения конкрементов в группе Тамсина форте и контрольной группе составило 9,6±7,1 и 13,7±7,3 дня соответственно. При помощи Т-теста была выявлена достоверно значимая разница между этими двумя средними показателями (p=0,034). Средняя доза анальгетиков, необходимых для купирования приступов почечной колики, у пациентов обеих групп составила 63,6±45,2 и 109,2±53,3 мг соответственно. При помощи Т-теста была определена

достоверная разница между этими двумя показателями (p=0,019) (табл. 6).

Обсуждение

Как уже было отмечено выше, сегодня в арсенале практикующих врачей имеется большое количество как минимально инвазивных методик (ЭУВТ и уретероскопии), так и консервативных методов лечения камней нижней трети мочеточника. Но выбор наиболее оптимального метода в значительной степени зависит от наличия оборудования в медицинском учреждении, размеров и расположения камней, индивидуальных особенностей течения болезни у пациента и от знаний и умения уролога [3]. Особенности конкремента остаются первичным фактором, влияющим на выбор правильной тактики для пациентов с камнями мочеточников [4]. α_1 D адренорецепторы находятся в изобилии в детрузоре и интрамуральной части мочеточника. α_1 A и α_1 D рецепторы расположены в дистальной трети мочеточника (включая интрамуральную часть) плотнее, чем другие адренергические рецепторы. При их стимуляции они угнетают базовый тонус, частоту перистальтических волн и сокращений мочеточника, даже в области интрамурального отдела мочеточника. α_1 -Блокаторы обладают выраженным влиянием на самостоятельное безболезненное отхождение конкрементов размером <8 мм, находящихся в мочеточниково-пузырном соединении [5].

Самостоятельно чаще отходят камни, находящиеся с правой стороны и максимально дистально в мочеточнике [6]. Но важно помнить, что активное наблюдение может привести к таким осложнениям, как инфекции мочевых путей, гидронефроз и нарушение функции почки [7]. Самостоятельное отхождение камней зависит от их размеров, формы, пространственного расположения и сопутствующего отека мочеточника (что обычно связано с длительностью нахождения камня в мочеточнике на одном месте без пассажа). Камни мочеточника размером 4-5 мм имеют 40-50% шанс самостоятельного отхождения. В то же время камни >6 мм в меньше чем 5% случаев отходят сами. Большинство камней, способных к самопроизвольному выходу, отходят в течение 6 нед после начала симптоматики [8].

Cervenakov и соавт. пришли к выводу, что лечение α -блокаторами достоверно не только снижает симптомы нижних мочевых путей, но и помогает маленьким камням проходить дистальную часть мочеточника

у 80,4% пациентов. Авторы также предположили, что α -блокаторы усиливают спазмолитический эффект НПВП стандартной литогонной терапии.

Dellabella и соавт. использовали тамсулозин в качестве спазмолитика при почечных коликах на фоне камней уретеровезикального сочленения. Ученые отметили: увеличение частоты отхождения камней; снижение необходимости в госпитализации и проведении эндоскопических процедур; хороший контроль болевого синдрома. Частота отхождения камней на фоне приема тамсулозина составила 90% [10].

Механизм влияния α -блокаторов на мочеточник с обструкцией таков: вокруг камня повышается внутриуретеральный градиент давления путем увеличения количества мочи над камнем (соответственно, над ним повышается внутримочеточниковое давление), снижаются перистальтические волны под конкрементом (соответственно, под ним снижается внутримочеточниковое давление). Кроме того, сниженное базальное давление детрузора и давление в области шейки мочевого пузыря намного повышают шанс отхождения конкремента. Снижение частоты перистальтических сократительных волн в мочеточнике с обструкцией тамсулозином обеспечивает значимое уменьшение частоты и интенсивности почечных колик при наличии камней мочеточника.

Выводы

Проведенное нами исследование выявило, что препарат Тамсин форте производства компании «Синтон», Испания (который в Украине представляет компания «Мега Лайфсайдсиз»), в виде таблеток пролонгированного действия, содержащих 0,4 мг тамсулозина, является эффективным средством в лечении конкрементов нижней трети мочеточника. Использование в комплексной литогонной терапии тамсулозина:

- снизило частоту и интенсивность приступов почечных колик (а соответственно, и среднюю дозу применяемых пациентами анальгетиков);
- увеличило частоту случаев самостоятельного отхождения конкрементов, при этом облегчив этот процесс;
- сократило время отхождения конкрементов.

Тамсин форте можно рекомендовать в составе терапии неосложненных камней нижней трети мочеточника перед проведением уретероскопии или ЭУВТ. Более того, использование Тамсина форте может уменьшить количество проводимых вмешательств. Препарат можно добавлять к литогонной терапии в случае, если конкремент еще находится в верхней или средней трети мочеточника, так как динамика пассажа может быть положительной и камень может в любой момент опуститься ниже. После ЭУВТ осколки раздробленных камней еще длительный период могут отходить по мочеточнику, облегчению этого процесса способствует прием тамсулозина.

Литература

- Lotan Y., Gettman M.T., Roehrborn C.G. et al. Management of ureteral calculi: A cost comparison and decision making analysis. J Urol. 2002;167:162.
- Russell R.C., Williams N.S., Bulstrode C.J. The kidneys and ureters. Bailey and Love's Short Practice of Surgery. 4th ed. New York: Edward Arnold; 2004. pp. 1321-33.
- Finlayan B., Ackermann D. Overview of surgical management of urolithiasis with special reference to Lithotripsy. J Urol. 1989;141:7789.
- Eisenberger F., Fuchs G., Miller K. et al. World J Urol (1985) 3: 41. doi:10.1007/BF00326887.
- Романюк М.Г., Корниенко А.М. Эффективность тамсулозина с экстракорпоральной ударно-волновой литотрипсией в отношении пассажа конкрементов почки и мочеточников: системный обзор // Здоровье мужчины. – 2010. – № 2. – С. 188- 192.
- Ueno A., Kawamura T., Ogawa A., Takayasu H. Relation of spontaneous passage of ureteral calculi to size. Urology. 1977;10:544.
- Miller O.F., Kane C.J. Time to stone passage for observed ureteral calculi: A guide for patient education. J Urol. 1999;162:688-91.
- Marshall L.S. Urinary stones disease. In: Amend WJ Jr, Barbour S, Baskin LS, Berger TG, Bloom AL, Bretan PN Jr, et al, editors. Smith's Urology. New York: McGraw Hill; 2004. pp. 256-90.
- Cervenakov I., Fillo J., Mardiak J. et al. Speedy elimination of ureterolithiasis in lower part of ureters with the alpha 1 blockers-tamsulosin. Int J UrolNephrol. 2002;34-25.
- Dellabella M., Milanese G., Muzzonigro G. Efficacy of tamsulosin in the medical management of juxtavesical ureteral stones. J Urol. 2003;170:2202-5.
- Resim S., Ekerbices H., Cifti A. Effect of tamsulosin on the number and intensity of ureteral colic in patients with lower ureteral calculus. Int J Urol.2005;12:615-20.
- Kupeli B., Irkilata L., Gurocak S. et al. Does tamsulosin enhance lower ureteral stone clearance with or without shock wave lithotripsy? Urology. 2004;64:1111-5.
- Prcic A., Begic E., Hiros M. Actual Contribution of Free to Total PSA Ratio in Prostate Diseases Differentiation. Med Arch. 2016;70(4):288-292. doi:10.5455/medarh.2016.70.288-292.



Ми працюємо загля цих людей!

Незважаючи на значні успіхи світової медицини, останні 20 років проблема хронічної ниркової недостатності термінальної стадії в Україні досі залишається невирішеною. Існують проблеми із законодавчою базою, необхідною для широкого впровадження трансплантації нирки, безліч фінансових і технічних труднощів. Проте найгострішою проблемою залишається низький рівень охоплення ефективним діалітичним лікуванням пацієнтів із хронічною хворобою нирок (ХХН). Чи є вихід із цієї ситуації? Спробуємо відповісти на це запитання, спираючись на кращий світовий досвід. Чому сьогодні важливо говорити про проблему доступності діалізу?

Як відомо, проблема ХХН є вельми актуальною як в Україні, так і в усьому світі. Щороку близько 3 млн 200 тис. осіб досягають термінальної стадії ХХН без ініціювання нирково-замісної терапії (НЗТ) і 440 тис. осіб потребують її ініціації (О.В. Бурдейна, Н.М. Степанова, М.О. Колесник, 2017). За останніми даними Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ), у світі щороку отримують лікування понад 1 млн пацієнтів із ХХН. Основними захворюваннями, що спричиняють розвиток ХХН, є хронічний гломерулонефрит, гіпертензивна нефропатія, хронічний пієлонефрит, полікістоз нирок, діабетична нефропатія I і II типу, подагра тощо. Для надання

з гострим пошкодженням нирок. Реєстр наразі формується щорічно, що дозволяє системно аналізувати кількісні та якісні показники спеціалізованої медичної допомоги хворим нефрологічного профілю. Нещодавно в Українському журналі нефрології та діалізу були опубліковані результати системного аналізу доступності НЗТ для українських пацієнтів із ХХН за період 2006-2015 рр. (Колесник М.О., 2017). Результати дослідження свідчать про неадекватний рівень доступності спеціалізованої медичної допомоги хворим на ХХН V стадії в Україні. Автори зафіксували значні регіональні відмінності між показниками доступності НЗТ і зазначають, що, очевидно, цей факт є



Офіс компанії у м. Бад-Гомбург, Німеччина

медичної допомоги пацієнтам із ХХН V стадії застосовують НЗТ методом гемодіалізу (ГД) або перитонеального діалізу (ПД), або трансплантацією донорської нирки (К. Kaven, 2011). Якщо говорити про нашу країну, то загальна кількість пацієнтів, які перебувають на ГД в Україні, згідно з реєстром 2017 року становила 5937 осіб (особи, у яких встановлено діагноз «термінальна стадія ХХН»). Це означає, що на 1 млн населення ми маємо 139 пацієнтів на ГД та гемодіалізацію. Троє з чотирьох українських пацієнтів, які потребують НЗТ, її не отримують. «Україна посідає останнє місце в Європі за рівнем забезпеченості лікування методами НЗТ», — так коментує ситуацію член-кореспондент НАМН України, директор ДУ «Інститут нефрології НАМН України», доктор медичних наук, професор Микола Олексійович Колесник. У 2003 році спільними зусиллями провідних нефрологів України, зокрема співробітників ДУ «Інститут нефрології НАМН України», був створений Національний реєстр хворих на хронічну хворобу нирок. У 2015 році його було трансформовано в Національний реєстр хворих на хронічну хворобу нирок та пацієнтів

відображенням розуміння важливості цього виду спеціалізованого лікування для керівництва медичної галузі конкретної області чи міста. Вирішення проблеми науковці вбачають у реалізації Державної програми розвитку цього виду спеціалізованої медичної допомоги. Тож практикуючі лікарі та пацієнти із ХХН великі надії покладають на медичну реформу, що стартує в Україні вже цього року. Що ж практично має змінити реформа для хворих на ХХН?

По-перше, державні фінансові гарантії надання медичних послуг та лікарських засобів. Пацієнти зможуть не тільки гарантовано отримувати життєво необхідне лікування, а й обирати місце надання допомоги. На сьогодні в Україні ГД є фактично малодоступним для пацієнтів, у тому числі через нестачу місць для діалітичного лікування у державних закладах охорони здоров'я. При цьому останні наразі надають левову частку послуг із НЗТ населенню України, на відміну від європейського досвіду, де питома вага приватних діалітичних клінік є значно вищою. На практиці реформа охорони здоров'я має вирішити ключове питання — фінансування



Штаб-квартира «Фрезеніус Медикал Кер» у м. Бад-Гомбург, Німеччина

НЗТ для тих, хто його потребує. Але як отримати послугу (навіть за наявності гарантії оплати), яка є недоступною через відсутність необхідних діалітичних місць? Саме цю проблему має вирішити відкриття нових діалітичних приватних клінік. Наразі реальний багаторічний досвід надання діалітичної допомоги населенню України має лише одна мережа приватних діалітичних центрів «Фрезеніус Медикал Кер» — провідний світовий постачальник продукції та послуг для пацієнтів із ХХН. Восени 2017 року представники компанії заявили, що готові ділитися своїм глобальним досвідом та експертизою в діалітичній терапії, а також підтримувати країну в реалізації реформ галузі на користь українських пацієнтів із ХХН. Компанія «Фрезеніус Медикал Кер» уже спорудила в Україні й налагодила роботу двох діалітичних центрів — у містах Чернігові та Черкасах, які успішно працюють із 2009 року. Перевагою центрів є проведення гемодіалітичних сесій відповідно до найвищих світових і українських стандартів та ведення пацієнтів із ХХН термінальної стадії згідно з вимогами міжнародних протоколів лікування, а також прозоре й зрозуміле формування ціни на послугу. На жаль, сьогодні обидва центри працюють не на повну потужність. Чернігівський центр обслуговує 99, а Черкаський — 80 діалітичних пацієнтів із 500 загалом можливих. Це пов'язано з тим, що українські пацієнти наразі

фактично не мають права вибору й не можуть отримувати послугу ГД чи ПД там, де хочуть. Незважаючи на неповну завантаженість існуючих центрів, компанія «Фрезеніус Медикал Кер» восени 2017 року заявила, що не відмовляється від намірів розширити мережу діалітичних клінік в Україні. «Компанія планує побудувати в Україні ще вісім нових діалітичних центрів, якщо реформу охорони здоров'я буде впроваджено вже найближчим часом. Відтак понад 2 тис. українських пацієнтів із ХХН дістануть можливість отримувати життєво необхідне лікування», — заявив Володимир Подворний, директор дочірньої компанії «Фрезеніус Медикал Кер Україна».

Проте населення України вже не дуже вірить у дива. Серед хворих на ХХН оптимістів іще менше. Ми вирішили розібратися — чому успішна світова компанія вірить в успіхи української медичної реформи більше, ніж пересічні громадяни? Чому вважає можливим вкладати значні кошти у розвиток діалітичної мережі в Україні? Чому впевнено заявляє про успіх майбутньої діяльності на території нашої країни? Пошук відповідей на ці запитання редакція «Здоров'я України» почала з вивчення профілю компанії. Отже, «Фрезеніус» як материнська компанія «Фрезеніус Медикал Кер» була

Продовження на стор. 24.



Завод «Фрезеніус Медикал Кер» у м. Санкт-Вендель, Німеччина



Ми працюємо задля цих людей!

Продовження. Початок на стор. 23.

заснована в 1912 році. З 1966-го розпочався випуск діалізаторів та апаратів «штучна нирка». Сьогодні «Фрезеніус Медикал Кер» працює у 120 країнах світу. Протягом 2016 року в 3624 діалізних центрах лікувалося 308 тис. пацієнтів. Це забезпечило 46,5 млн діалізних сесій, тобто кожні 0,7 секунди у світі хтось отримує нирково-замісну допомогу від «Фрезеніус». У 2016 році понад 50% проданих в усьому світі діалізних апаратів були вироблені на потужностях компанії. Вражає, чи не так? Ми вирішили відвідати «серце» «Фрезеніус Медикал Кер» — штаб-квартиру компанії у м. Бад-Гомбург (Німеччина).

Якщо хочеш про щось дізнатися — треба просто запитати

Невеликий і затишний Бад-Гомбург, що розташований у передмісті м. Франкфурт-на-Майні, зустрів традиційною німецькою погодою з дощем та хмарами. Офісний центр, стриманий і технологічний, навпаки, привітно розчинив перед нами свої двері. Міні-прес-сесія, що була організована керівництвом «Фрезеніус Медикал Кер», пройшла у дружній та спокійній, проте по-німецьки чіткій та робочій атмосфері. Відкрив сесію **ви-конавчий віце-президент регіону ЕМЕА (Східна Європа, Середній Схід, Африка) «Фрезеніус Медикал Кер Німеччина» Йоахим Зайфонг.**

— Світове лідерство у наданні діалізних послуг і випуску відповідної продукції — це сучасна історія Fresenius. Сьогодні до сім'ї Fresenius входять 4 великих бізнес-підрозділи: Fresenius Medical Care (постачання продукції та послуг для діалізу), Fresenius Kabi (інфузійна терапія і трансфузійні технології), Fresenius Helios (медичні клініки невідкладної та хірургічної допомоги, реабілітаційні

та виготовленні продукції для діалізу. Сьогодні ми керуємо 37 виробничими майданчиками на всіх континентах, аби забезпечити спеціальною діалізною продукцією, як-от діалізні машини, діалізатори та пов'язані з ними витратні матеріали, потреби хворих на ХХН. У нас працює понад 109 тис. співробітників у більш ніж 45 країнах світу. Обсяг продажу «Фрезеніус Медикал Кер» наразі перевищив 16 млрд євро на рік.

Що стосується діяльності в Україні, то сьогодні питома вага хворих, що отримують допомогу у двох центрах «Фрезеніус Медикал Кер», становить усього 3% від загальної кількості діалізних хворих в Україні. Решта 97% пацієнтів отримують допомогу в державних лікувальних установах. Проте 38% українських діалізних хворих, незалежно від місця отримання медичних послуг, лікують за допомогою продукції компанії «Фрезеніус Медикал Кер» (розчини, витратні матеріали тощо). Загалом «Фрезеніус Медикал Кер» присутня на ринку України з 1996 року. Обсяги інвестицій (у діяльність Чернігівського та Черкаського діалізних центрів) сягають 6 млн євро. Ми бачимо перспективи подальшої роботи в Україні, прагнемо відкривати нові центри для охоплення якісною діалізною допомогою якнайбільшої кількості хворих на ХХН.

Доктор Андреа Стоппер, керівник SVM, «Фрезеніус Медикал Кер Німеччина», розповів про значення стандартизації медичної допомоги хворим на ХХН.

— На жаль, із кожним роком кількість хворих на ХХН в усьому світі зростає. Насамперед це пов'язано із «старінням» населення та зростанням тривалості життя, а також збільшенням кількості хворих

трансплантації чи пожиттєва НЗТ. Другим параметром, що також має бути стандартизованим, є вартість процедури діалізу, прозорість та уніфікованість її розрахунку.

Наразі в Україні діє методика розрахунку вартості цієї послуги, що є нормативним актом. Безумовно, основою



Діалізний центр «Фрезеніус Медикал Кер» у м. Кладно, Чехія

для такої методики є міжнародні принципи, сфокусовані на якості життя пацієнта. Завдяки цьому доволі легко, прозоро та зрозуміло можна розрахувати вартість процедури в будь-якому закладі охорони здоров'я. Цей показник має велике значення — і для нас як для компанії, що надає цю послугу, і для державних органів та страхових компаній, які фінансують лікування діалізних хворих.

Доктор Космін Бордеа, бізнес-партнер SVM, «Фрезеніус Медикал Кер Німеччина», розповів про контроль якості надання медичних послуг у мережі клінік «Фрезеніус Медикал Кер».

— Особливістю компанії є вертикальна інтегрованість. Тобто ми одночасно: 1) виробляємо апарати й матеріали для діалізу; 2) виробляємо інфузійні розчини та медикаменти для забезпечення діалізної допомоги; 3) безпосередньо надаємо медичну допомогу в мережі діалізних центрів компанії; 4) ведемо наукову роботу й невпинно створюємо нові технології та продукти; 5) упроваджуємо нові технології в клінічну практику; 6) збираємо дані про ефективність кожної сесії діалізу, проведеної в мережі наших діалізних центрів. Така багатовекторна діяльність дозволяє нам забезпечити надання повного спектра послуг для діалізних хворих. Тільки працюючи в такому режимі, можна говорити про повну відповідальність за якість надання діалізної допомоги. В європейському регіоні ми називаємо нашу модель надання допомоги NephroCare.

Особливу увагу «Фрезеніус Медикал Кер» приділяє централізованому контролю за якістю лікування на міжнародному рівні за допомогою системи гарантії та ефективного контролю якості EuCliD® (European Clinical Database). EuCliD® — це клінічна інформаційна система, яку використовують у центрах компанії з 1999 року. EuCliD® дає змогу збирати й аналізувати підсумки роботи понад 700 діалізних центрів «Фрезеніус Медикал Кер» у 30 країнах Європи. Система EuCliD® охоплює параметри якості і надає рекомендації з корекції окремих напрямів терапії. Система

регулярно порівнює результати роботи кожного центру з очікуваними й оцінює вірогідний результат лікування хворого у міру підвищення якості. Такий підхід дозволив у більшості центрів NephroCare не лише досягти, а й перевищити європейські стандарти якості діалізу (EBPG — European Best Practice Guidelines for Hemodialysis). Наявна база даних являє собою величезний ресурс наукової інформації та доказів, які використовують

для здійснення аналізу, що сприяє підвищенню стандартів якості діалізу.

Про значення якісного діалізу в житті хворих на ХХН розповіла **Петра Гілкенс, керівник Center of Excellence for Patient Relations, «Фрезеніус Медикал Кер».**

— У середньому 90% діалізних пацієнтів отримують ГД-допомогу в діалізних центрах. Решта 10% перебувають на ПД чи отримують ГД удома. Стандартний режим ГД — 3 рази на тиждень протягом принаймні 4 годин. Середній вік хворого діалізного центру NephroCare становить 64 роки, термін діалізу — 5,5 року. Проте останній показник може суттєво змінюватися — залежно від рівня надання трансплантаційної допомоги в конкретній країні. У країнах Західної Європи основна мета ГД — підтримання життєдіяльності й належного рівня життя хворих в очікуванні у черзі на трансплантацію нирки, яку координує незалежна організація «Eurotransplant». У країнах, де існують певні обмеження для трансплантації (законодавчі, релігійні, технічні тощо), ГД є єдиним засобом для повноцінного життя.

Під час процедури ГД пацієнт залишається під'єднаним до апарату «штучна нирка» 12 годин на тиждень, протягом 3 сесій по 4 години. Отже, пацієнт змушений відвідувати центр діалізу регулярно, що, безумовно, потребує зміни способу життя.

NephroCare покликана спростити такі радикальні зміни у житті пацієнта наскільки це можливо; забезпечити психологічну підтримку та створити максимально комфортні умови під час проходження ЗТ, яка, у свою чергу, підтримуватиме достойний рівень життя.

Отже, NephroCare забезпечує комплекс заходів, спрямованих на покращення якості життя хворих, якими ми опікуємось. Окрім створення максимально комфортних умов для ГД, ми також дбаємо про психологічну та соціальну підтримку. Перебуваючи в колективі «таких самих, як і вони», діалізні пацієнти краще переносять лікування,



Виробничі зали заводу у м. Санкт-Вендель

центри), Fresenius Vamed (планування, менеджмент і консалтинг у системах охорони здоров'я). Виготовляючи спеціальну продукцію і надаючи послуги, фахівці компанії насамперед дбають про потреби пацієнтів, об'єднують зусилля для поліпшення якості лікування, повертаючи пацієнтам надію, впевненість і бажання жити. Саме тому наша концепція — створення майбутнього, гідного життя. Для людей. В усьому світі. Щодня.

Понад 20 років «Фрезеніус Медикал Кер» є лідером у наданні послуг

на цукровий діабет, який, як відомо, є провідною причиною розвитку ХХН. Тому збільшення діалізних місць та підвищення доступності ГД і ПД для нефрологічних хворих є актуальним завданням для всіх країн світу. Дуже важливо, щоб надання діалізної допомоги було стандартизоване за кількома основними параметрами. Перший із них, безумовно, — це якість, що відповідає світовим та національним стандартам і забезпечує прийнятну якість життя для всіх пацієнтів, незалежно від мети діалізного лікування — очікування



«Ми працюємо задля цих людей!» – плакати в цехах заводу «Фрезеніус Медикал Кер»

швидше звикають до фістули, ставлять перед собою більш значні цілі. Хворі, що залучені до терапії, є більш активними, соціально адаптованими та більш задоволені рівнем свого життя. Програма NephroCare включає роботу інтернет-ресурсу (www.nephrocare.com), випуск періодичних видань для діалітичних хворих. Завдяки цьому пацієнти дізнаються про широкі можливості життя «на діалізі», створюють групи за інтересами, спілкуються й організовують спільне дозвілля. Загалом NephroCare – це не просто проект чи напрям роботи компаній «Фрезеніус Медикал Кер». Це окрема філософія, спрямована на покращення життя та соціальну адаптацію хворих на ХХН усіма можливими засобами.

Петра Гілкенс продемонструвала декілька відеозаписів історій хворих, які наразі отримують допомогу в центрах «Фрезеніус Медикал Кер». Серед них, зокрема, й історія 82-річного пацієнта Рікардо з Іспанії, який розповів, що ніколи в житті не дбав про своє здоров'я, ігнорував спорт. З посмішкою він згадує, що іноді міг хильнути зайвого. Десять років тому він потрапив на ГД, і його стиль життя повністю змінився. Сьогодні цей чоловік дотримується здорового способу життя, стежить за своїм харчуванням, сном та фізичною активністю. Важко собі уявити, але хвороба стала поштовхом до переосмислення життя та новим стимулом для покращення його якості. Історія Жерара з Франції також вражає. Чоловік працює менеджером із продажів у великій компанії. Наразі він перебуває на ГД. Задля зручності Стефано навіть змінив своє помешкання й оселився у сусідньому до діалітичним центром «Фрезеніус Медикал Кер» будинку. Проте він має багато відраджень, що не дозволяє йому проходити всі процедури біля дому. Тож як пацієнт «Фрезеніус Медикал Кер» Стефано отримує діалітичну допомогу в тому європейському місті, де він перебуває у відрядженні. Адже завдяки великій мережі клінік центр для ГД можна знайти майже скрізь.

Турбота про пацієнта у «Фрезеніус Медикал Кер» – не порожні слова. Працівники центрів розуміють свою відповідальність перед кожним пацієнтом, яким вони опікуються. Зустріч із CEO регіону ЕМЕА «Фрезеніус Медикал Кер», який, до речі, дуже добре говорить російською, була досить короткою. На запитання журналістів «Чому «Фрезеніус Медикал Кер» продовжує діяльність в Україні, попри те, що центри залишаються незаповненими через

певні недосконалості законодавчої бази, а також інші труднощі в роботі двох діючих центрів?» він впевнено відповів: «Ми взяли на себе відповідальність за українських пацієнтів наших діалітичних центрів. Як можна припинити нашу діяльність і залишити людей просто помирати? Ми маємо досвід роботи в доволі складних умовах у «непростих» країнах – і завжди маємо позитивний результат. Не думаю, що Україна буде виключенням. Тим більше зараз в Україні триває процес реформування, і ми сподіваємося на краще».

Краще один раз побачити...

Під час поїздки до Німеччини нам вдалося також відвідати завод «Фрезеніус Медикал Кер» у Санкт-Венделі, земля Саар. Завод розробляє і виробляє лікарські засоби й витратні матеріали, необхідні для лікування хворих на ХХН, такі як діалізатори (фільтри для апаратів штучної нирки) і системи для перитонеального діалізу. Завод у Санкт-Венделі є першим і найбільшим заводом Fresenius із виготовлення діалізаторів. Масштабне виробництво перших полісульфонових діалізаторів розпочалося тут у 1985 році. Сьогодні на заводі виготовляють найсучасніші діалізатори FX для стандартного, кардіопротекторного та дитячого ГД. На час появи діалізаторів FX-class® на ринку було розроблено інноваційну технологію формування волокна для виготовлення мембрани Helixone®. Технологія дала змогу отримати задану високоточну структуру пор, що, у свою чергу, мінімізує опір молекул при проходженні через пори, тим самим забезпечуючи кращу елімінацію. Усі мембрани Helixone® мають задані характеристики фільтрації, що приводить до більш селективної проникності для середніх молекул, тобто оптимальної пропорції фільтрації β2-м/альбуміну. Діалізатори FX стерилізують за допомогою унікального процесу парової стерилізації INLINE. Усю лінію виробництва діалізаторів ми змогли побачити на власні очі: стерильно білі приміщення, практично повна автоматизація процесу, працівники в спецодязі, що нагадує фільми про майбутнє. Це справді сучасне виробництво вражає не лише своїми технічними параметрами. Нас неабияк вразили плакати, розміщені в кожному виробничому залі. На них зображені реальні пацієнти діалітичних центрів «Фрезеніус Медикал Кер» і написано «Für diese Menschen arbeiten wir!» (Ми працюємо задля цих людей!). Такий підхід формує відступ від чистих

технологій, адже кожний співробітник за автоматичними лініями, діалізаторами та інфузійними розчинами бачить конкретних людей, життя яких неможливе без елементів, які вони виготовляють.

Окрім матеріалів для ГД завод у Санкт-Венделі випускає майже весь асортимент необхідних виробів для проведення ПД. Наприклад, всесвітньо відомі пристрої для самостійного ПД системи stay-safe®. Розроблення цієї системи мало на меті допомогти пацієнтам щодня самостійно проводити обміни безпечним і зручним способом без використання складних конусів і зажимів. Операційні помилки при цьому практично виключені. Застосування stay-safe® забезпечило підвищення рівня безпеки і сприяло досягненню відмінних клінічних результатів, адже технологія PIN автоматично закриває просвіт катетера ще до від'єднання, що зводить до мінімуму ймовірність інфікування контактним шляхом. Іще однією інновацією є створення упаковки для розчинів ПД. Biofine® не містить жодних пластифікаторів, як, наприклад, ДЕНР, які зазвичай використовують у ПВХ-матеріалах. Завдяки цьому упаковка Biofine® є більш тонкою, легко виробляється та переробляється, не виділяючи при цьому жодних шкідливих речовин.

Завершивши з теорією, ми перейшли до практики й відвідали один із найбільших діалітичних центрів компанії «Фрезеніус Медикал Кер», що розташований у м. Кладно – передмісті Праги (Чехія). Клініка вразила чистотою, тишею, спокоєм та доброзичливими пацієнтами. Вони нама-

Кер» також спостерігають за пацієнтами із ХХН, які ще не потребують діалізу. Їх регулярно обстежують і дають рекомендації щодо лікування, способу життя, дієти тощо. **Алеш Захард, головний менеджер «Фрезеніус НефроКер», Чехія**, розповів про особливості їхньої роботи.

— У Чехії ГД отримують 674 пацієнти на 1 млн населення. Хворі на ХХН отримують діаліз як у державних установах (40%), так і в приватних клініках (60%). Наразі у країні діє 25 клінік «Фрезеніус Медикал Кер». При цьому країна має 7 трансплантаційних центрів, у яких виконують понад 450 трансплантацій нирки на рік. Саме тому центри «Фрезеніус Медикал Кер» – це радше своєрідний «трамплін» для хворих у черзі на трансплантацію. Проте велике значення для нас має і лікування хворих, яким трансплантація не показана (за віком, станом здоров'я тощо). Наразі на діалізі в Чехії перебуває 6739 хворих, 6310 із них отримують саме ГД (1627 з них проходять ГД саме в клініках «Фрезеніус Медикал Кер»). Іще 79 пацієнтів перебувають тут на ПД. У країні заплановано збільшення кількості діалітичних центрів та діалітичних ліжок, адже показники Чехії за доступністю НЗТ для пацієнтів поступаються німецьким чи британським. Проте вже сьогодні можна говорити про значні успіхи в наданні якісної діалітичної допомоги населенню, у досягненні яких великих зусиль доклала і компанія «Фрезеніус Медикал Кер».

Якщо говорити відверто, то подорож вразила нас у найкращому сенсі цього



Робочий процес у клініці м. Кладно, Чехія

галися познайомитися з нами і навіть зрозуміти українську. Багато хто охоче розповідав про своє життя на ГД і ділився планами на майбутнє «після трансплантації». Персонал клініки був дуже привітний, але «впіймати» когось із них для розмови було майже неможливо, адже центр працює як налагоджений механізм – за встановленими стандартами і часовим регламентом. **Доктор Павел Конопасек, головний лікар діалітичного центру «Фрезеніус Медикал Кер» у м. Кладно**, коротко розповів про особливості роботи центру. Наприклад, у клініках Чехії діє програма транспортування хворих до діалітичних центрів. Це дуже зручна опція, оскільки дозволяє не затримувати процедури й додатково підвищує комфортабельність хворих до ГД. Павел Конопасек зауважив, що чеські нефрологи центрів «Фрезеніус Медикал

слова. Ми не тільки побачили підприємства – гіганти медичної сфери, а й зустрілися з людьми, які розбудовують сучасний «Фрезеніус Медикал Кер», а також із тими, хто отримує якісну діалітичну допомогу. Хочеться вірити, що нинішня медреформа дасть «зелене світло» значним інвестиціям у сферу охорони здоров'я, що змінить ситуацію на краще й у лікуванні хворих на ХХН. Дуже обнадіює, що в складні часи реорганізації допомоги в цьому питанні нам готовий надати світовий лідер – німецька компанія з бездоганною репутацією «Фрезеніус Медикал Кер». Сподіваємося, що Україна обере європейський шлях і в цьому напрямі, а лейтмотив «Ми працюємо задля цих людей!» стане провідним принципом роботи всієї вітчизняної системи охорони здоров'я.

Підготувала **Олександра Меркулова**



Гіперкаліємія в клінічній практиці. Індивідуалізація корекції гіперкаліємії: точка зору нефролога

Калій є одним із найважливіших мікроелементів в людському організмі, при цьому більша його частина (приблизно 98%) міститься в клітинах. Калій задіяний у регуляції кислотно-лужної рівноваги крові, водного балансу міжклітинної і внутрішньоклітинної рідини, водно-сольового балансу, осмотичного тиску. Калій також забезпечує створення мембранного потенціалу, необхідного для скорочення скелетних і серцевого м'язів, бере участь у передачі нервових імпульсів і в нервовій регуляції серцевого скорочення. Окрім того, він активує роботу деяких ферментів, вуглеводний і білковий обмін, є необхідним для синтезу білка, перетворення глюкози в глікоген, видільної функції нирок, до того ж покращує перистальтику кишечника [1-2].

Гіперкаліємія — тобто підвищення концентрації іонів калію в сироватці крові до $\geq 5,5$ ммоль/л (норма 3,5-5,5 ммоль/л) — доволі поширена клінічна проблема, яка зазвичай є результатом порушення екскреції калію із сечею при гострій або хронічній хворобі нирок (ГХН, ХХН). Також на рівень калію в організмі людини може впливати прийом деяких лікарських засобів. В останні десятиліття ця проблема набула неабиякої актуальності внаслідок широкого і не завжди обґрунтованого застосування препаратів — інгібіторів ренін-ангіотензин-альдостеронової системи (іРААС) [3].

Гіперкаліємія класифікується за рівнем сироваткового калію (K^+): м'яка (5,5-6,5 ммоль/л), помірна (6,5-7,5 ммоль/л) і тяжка ($>7,5$ ммоль/л). Частота випадків гіперкаліємії в загальній популяції невелика і становить 2,6-3,2%, тоді як у хворих зі зниженою швидкістю клубочкової фільтрації (ШКФ) — значно збільшується. Дослідження, яке тривало майже п'ять років (2005-2009), за участю 36 359 пацієнтів (м. Клівленд, штат Огайо, США) зі ШКФ <60 мл/хв/1,73 м², показало, що в 11% хворих рівень калію перевищує 5,0 ммоль/л [4]. Диференційована оцінка частоти гіперкаліємії залежно від ШКФ виявила, що при ШКФ 37 мл/хв/1,73 м² вона спостерігалась у 9-10% хворих, при ШКФ 14,6 мл/хв/1,73 м² частота випадків підвищення рівня калію сироватки крові до 5,0 та 5,5 ммоль/л склала 54 і 40% відповідно, тобто частота випадків розвитку гіперкаліємії зворотно пропорційна ШКФ [5]. На сьогоднішнє доведено, що найвищому ризику гіперкаліємії піддаються хворі з низькими показниками ШКФ, яким призначена терапія за допомогою іРААС [4, 5]. У хворих з анурією, до яких застосовано діалітичні методи, частота гіперкаліємії становить 12,5%, у пацієнтів з трансплантованою ниркою — від 34 до 73%, залежно від прийому інгібіторів кальциневрину.

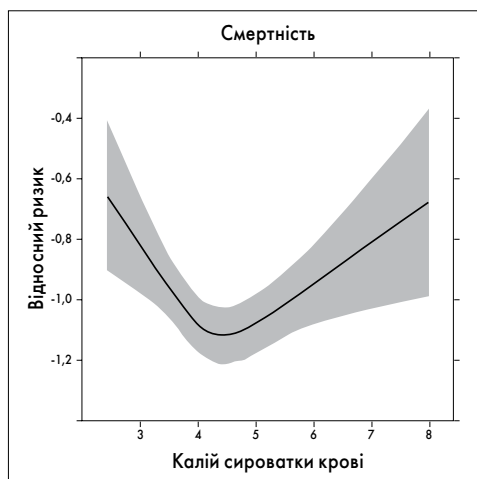


Рис. 1. Взаємозв'язок між калієм у сироватці крові (при безперервному визначенні) і смертю від усіх причин. Спостереження і аналіз результатів 36 359 пацієнтів (м. Клівленд, штат Огайо, США) зі ШКФ <60 мл/хв/1,73 м² упродовж 2005-2009 років [4]

У чому полягає небезпека підвищення рівня калію в сироватці крові для нефрологічного хворого? В багатьох дослідженнях продемонстровано, що як гіпо-, так і гіперкаліємія підвищують ризик смерті у хворих на ХХН (U-подібна крива на рис. 1) як на додіалізованому, так і на діалізованому етапах лікування [5, 6]. У ході багатофакторного регресійного аналізу було показано, що факторами ризику гіперкаліємії, у свою чергу, є: зниження рівня ШКФ, наявність цукрового діабету (ЦД) і використання іРААС. Проблема впливу гіперкаліємії на темпи прогресування ХХН поки ще є дискусійною (рис. 2).

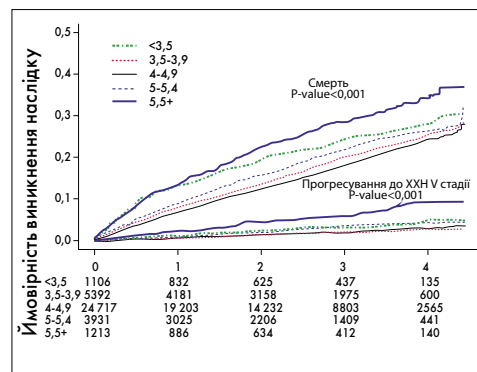


Рис. 2. Гіперкаліємія — предиктор несприятливого перебігу ХХН (хворі з рівнем калію $>5,5$ ммоль/л мають найбільший ризик виникнення ХХН V стадії та настання смерті) [4]

У пацієнтів, що перебувають на гемодіалізі, спостерігаються діаліз-зумовлені коливання рівня калію в сироватці крові, які призводять до частих тяжких аритмій незалежно від етіології ХХН. Автори численних досліджень пов'язують високий рівень смертності діалітичних хворих із серцево-судинними подіями, частота яких збільшується на тлі гіперкаліємії та інших електролітичних і кислотно-лужних порушень [1-4]. Отже, гіперкаліємія — це стан, що потенційно загрожує життю хворого, насамперед пацієнтів із ХХН, ЦД, серцевою недостатністю та комбінацією цих станів, які потребують лікування іРААС. За наявності гіперкаліємії обмежується можливість проведення ренопротекторної і гіпотензивної терапії; крім того, високий рівень калію в крові є предиктором прогресування серцево-судинних ускладнень. Гіперкаліємія є безумовним показанням для якнайшвидшого початку лікування гемодіалізом у пацієнтів із ГХН або ХХН IV-V стадії; гіперкаліємію можна також розглядати як серйозний привід для передчасного призначення нирково-замісної терапії (НЗТ) у хворих на ХХН.

Найчастіші причини гіперкаліємії

1. Надмірне надходження калію у пацієнтів зі зниженою видільною функцією нирок або з порушеним внутрішньоклітинним транспортом калію.
2. Зниження виділення калію нирками — гостра або хронічна ниркова

недостатність, недостатність альдостерону або глюкокортикоїдів (вроджена або набута), гіпореніновий гіпоальдостеронізм (у хворих з діабетичною, вовчаковою, анагетичною або пов'язаною із ВІЛ-інфекцією нефропатією), резистентність ниркових каналців до альдостерону (псевдогіпоальдостеронізм).

3. Медикаментозна гіперкаліємія, що спричинена прийомом наступних препаратів: інгібіторів ангіотензинперетворювального ферменту (іАПФ), блокаторів рецепторів ангіотензину II (БРА II), інгібіторів реніну, які знижують синтез альдостерону, причому БРА II рідше сприяють гіперкаліємії, ніж іАПФ; БРА (спіронолактон, еплеренон) — блокують зв'язування альдостерону з рецепторами мінералокортикоїдів; препарати калію; нестероїдні протизапальні препарати (НПЗП) і селективні інгібітори циклооксигенази (ЦОГ) — пригнічують синтез простагландинів, що знижує кровоток аферентними артеріолами і перешкоджає синтезу реніну та альдостерону; амilorид, триамтерен, триметоприм — зменшують екскрецію калію; циклоспорин, такролімус — знижують продукцію реніну, що супроводжується зменшенням синтезу альдостерону і секреції калію в каналцях; гепарин, фториди — пригнічують синтез альдостерону; дигоксин — знижує активність Na^+/K^+ -аденозинтрифосфата (АТФази); протигрибкові препарати (флуконазол, ітраконазол, кетоконазол, міконазол) — зменшують синтез стероїдів у наднирниках, що супроводжується дефіцитом альдостерону; амінокислоти (лізин, аргінін, ε-амінокапронова кислота), які проникають у клітини в обмін на калій, також сприяють виникненню гіперкаліємії.

4. Порушення внутрішньоклітинного транспорту калію — метаболічний ацидоз, блокада β_2 -адренергічного рецептора, дефіцит інсуліну і альдостерону, блокада ренін-ангіотензин-альдостеронової системи.

5. Надмірне вивільнення калію з клітин — рабдоміоліз, синдром лізису пухлин, метаболічний ацидоз, сепсис, періодичний гіперкаліємічний параліч, занадто швидке виведення з гіпотермії, злоякісна гіпертермія; трансфузія еритромаси.

6. Препарати, до складу яких входять глід, конвалія, сибірський женьшень, а також препарати з жаб'ячої шкіри, які діють подібно наперстянці, — знижують активність Na^+/K^+ -АТФази, що супроводжується підвищенням позаклітинного рівня калію. Деякі рослинні та харчові добавки містять велику кількість калію (кульбаба, люцерна, хвощ, кропива).

7. Псевдогіперкаліємія (позасистемне вивільнення калію з еритроцитів) — гемоліз проби крові, тромбоцитоз і лейкоцитоз [5, 6].



І.О. Дудар

Фізіологія обміну калію в нормі

Здорові люди мають споживати приблизно 100-110 мкг калію на добу [34]. Кишечник поглинає практично увесь спожитий калій та регулює його рівень за допомогою двох механізмів. По-перше, калій, що надійшов в організм, спочатку одразу ж потрапляє в портальну венозну систему, стимулюючи виділення інсуліну підшлунковою залозою. Гіперінсулінемія сприяє швидкому переміщенню калію з позаклітинного простору в клітини за допомогою Na^+/K^+ -АТФази. По-друге, у відповідь на гіперкаліємію юктагломерулярні клітини нирок починають виділяти ренін. Це посилює активацію ангіотензину I в печінці, який згодом перетворюється в ангіотензин II в легенях. Ангіотензин II стимулює секрецію альдостерону наднирниками. У відповідь на підвищення рівня альдостерону в сироватці крові збірні каналці нирок виділяють у сечу калій і затримують натрій, так відбувається зниження рівня калію в сироватці крові. Отже, нирки виділяють надмірну кількість калію для підтримки загального гомеостазу в організмі: відбувається вільна фільтрація калію в клубочках, реабсорбція в проксимальному відділі каналців та секреції в дистальних звивистих каналцях і сегментах збірних каналців. Альдостерон також посилює виведення калію в дистальних відділах товстої кишки. Приблизно 10% вжитого з їжею калію евакуюється з калом. Цей шлях екскреції калію може бути надзвичайно важливим у хворих на ХХН. Пасивна секреція калію відбувається в товстому кишечнику, що було продемонстровано у хворих, які лікуються за допомогою діалітичних методів. Процес потенційно може бути активізовано за допомогою катіонообмінних смол, що може призвести до подальшого збільшення екскреції калію з калом [5, 6].

Встановлення етіології гіперкаліємії

Перший етап обстеження хворого з гіперкаліємією — виключення помилкового підвищення рівня калію (забір крові з вени або венозного катетера, через який виконується інфузія розчину калію, лабораторна похибка, псевдогіперкаліємія, гемоліз, лейкоцитоз, тромбоцитоз, багаторазове згинання кисті в кулак перед пункцією вени, травматична венепункція, рідкісні генетичні синдроми, сімейна псевдогіперкаліємія). Якщо рівень калію дійсно підвищений, наступним етапом є визначення причини:

- вплив медикаментів і надмірного надходження калію в організм;
- збій у розподілі калію між внутрішньоклітинним і позаклітинним простором (найчастіше трапляється при неконтрольованій гіперглікемії, наприклад діабетичний кетоацидоз або гіперосмолярний гіперглікемічний стан);
- порушення ниркової екскреції калію;
- наявність комбінованих причин.

Якщо гіперкаліємія є наслідком зменшення виведення калію нирками, лікування по суті має бути спрямоване на індукцію виведення калію. У разі коли гіперкаліємія спричинена виходом калію з клітин у позаклітинний простір, виникає перерозподільна гіперкаліємія. Гіперосмолярність і дефіцит інсуліну наспереди відповідають за трансцелюлярне спрямування калію з клітин у позаклітинну рідину; змінити це можна шляхом введення рідин й інсуліну. В цілому в багатьох з таких пацієнтів спостерігається значний дефіцит калію в організмі, і необхідно уважно спостерігати за розвитком гіпокаліємії під час лікування.

Іноді причиною гіперкаліємії може бути зневоднення або надлишок калію, що надходить в організм хворого з їжею.

Діагностика

Встановлення діагнозу починається з вивчення анамнезу, лікарських засобів, які вживає пацієнт, і результатів фізикального обстеження. Ознаки і симптоми гіперкаліємії зазвичай є рідкісними, неспецифічними і розвиваються лише тоді, коли рівень калію у сироватці перевищує 7,0 ммоль/л: біль у м'язах, м'язова і загальна слабкість, шлуночкові аритмії, парестезії, нудота, блювання, серцебиття, депресія.

При фізикальному обстеженні треба звернути увагу на:

- показники життєдіяльності: нестабільність гемодинаміки і аритмію;
- кардіологічні зміни: екстрасистоля, блокада або брадикардія;
- неврологічний статус: зниження глибоких сухожильних рефлексів або зменшення м'язової сили; іноді спостерігаються в'ялий параліч м'язів і гіповентиліяція;
- ознаки ниркової недостатності: набряки, суха шкіра, наявність артеріовенозної фістули, катетерів, у тому числі перитонеального;
- наявність травми, яка могла б спровокувати рабдоміоліз.

Виявити гіперкаліємію можна за допомогою електрокардіографії (ЕКГ), оскільки підвищений вміст калію проявляється передусім порушенням роботи міокарда: розширення, згладження, зникнення зубця Р; подовження інтервалу PQ; розширення комплексу QRS; високі загострені, «пікоподібні», зубці Т (рис. 3). Іноді широкий QRS зливається з високим «пікоподібним» зубцем Т. Можливий підйом сегмента ST. АВ-блокада високої градації. Шлуночкова тахікардія, фібриляція шлуночків, ідіовентрикулярний ритм.

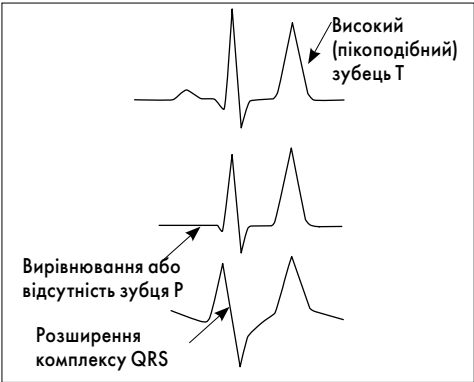


Рис. 3. Зміни ЕКГ при гіперкаліємії

Лікування

Ургентна корекція гіперкаліємії показана при наявності змін на ЕКГ або вираженого ацидозу, швидкому підвищенні рівня калію в сироватці крові та зниженні функції нирок (рис. 4). У такому разі потрібні невідкладні лікувальні заходи ще до визначення етіології гіперкаліємії, проте рівень калію, креатиніну і осмолярності сечі бажано визначити першочергово. Хоча контрольовані дослідження не проводилися, клінічно значущою вважається концентрація калію >6,0 ммоль/л. Несприятливим передвісником потенційно смертельних аритмій у хворого з гіперкаліємією є зміни на ЕКГ. Однак гіперкаліємія може становити загрозу для життя навіть за відсутності змін на ЕКГ, приблизно у 50% пацієнтів з рівнем калію >6,0 ммоль/л дані ЕКГ нормальні. Треба зазначити, що на сьогодні відсутні чіткі рекомендації щодо госпіталізації за наявності гіперкаліємії. У кожному разі вирішення питання доцільності госпіталізації для постійного ЕКГ-моніторингу залежить від клінічної картини. Хворим, у яких рівень калію підвищився за короткий термін, здебільшого рекомендовано лікування в стаціонарі, якщо ж гіперкаліємія розвивалася протягом декількох тижнів, лікування можна проводити амбулаторно під ретельним наглядом лікаря.

Невідкладні заходи

Екстрена допомога складається з трьох кроків:

1. Стабілізація роботи міокарда завдяки введенню кальцію – функціонального антагоніста калію.
2. Спрямування калію з позаклітинного простору в клітини за допомогою введення інсуліну і глюкози, β_2 -агоністів, розчину соди за наявності ацидозу.
3. Призначення препаратів, спрямованих на виведення калію з організму: петльові та тіазидні діуретики – при збереженій функції нирок, а також

катіонообмінні смоли (рис. 4). І водночас – заборона ліків, що сприяють затримці калію [10, 11]. Для захисту міокарда внутрішньовенно вводиться кальцій, який знижує поріг збудливості, протидіє токсичному впливу високої концентрації калію. Кальцій можна вводити у вигляді глюконату або хлориду кальцію. Кальцію хлорид містить концентрацію елементарного кальцію, втричі вищу в порівнянні з глюконатом кальцію (13,6 проти 4,6 мекв у 10 мл 10% розчину). Проте глюконат кальцію є кращим вибором, оскільки ін'єкція кальцію хлориду може спричинити локальне подразнення. Хлорид кальцію вводять переважно у центральну або глибоку вену. Глюконат кальцію можна вводити із застосуванням маленької голки або катетера у великій вені. Кальцій не рекомендується вводити в розчини, що містять бікарбонат, це може призвести до випадання карбонату кальцію в осад. Кальцій не впливає на рівень калію в сироватці крові. Через 2-3 хв після введення кальцію картина ЕКГ має змінитися. Через 5 хв, якщо зміни на ЕКГ зберігаються, інфузію розчину кальцію вводять вдруге. Особливої уваги потребує дигоксин, а точніше – пацієнти, яким він призначений: у літературі є повідомлення про токсичний вплив дигоксину на міокард. Деякі експерти пропонують вводити кальцій хворим, які отримують глікозиди, методом повільної інфузії кальцію зі 100 мл 5% глюкози впродовж 20-30 хв, аби уникнути гострої гіперкаліємії [1] (як альтернативне лікування: для захисту міокарда замість кальцію вводять магній).

Зазвичай вводять 10 МО інсуліну із 50 мл 50% розчину глюкози для профілактики гіпоглікемії. Якщо рівень калію залишається підвищеним, можна вводити повторні дози інсуліну. Інгаляційні β_2 -агоністи характеризуються швидким початком дії. Вони доповнюють ефекти інсуліну, обидва препарати можна застосовувати одночасно. Інсулін і β_2 -агоністи сприяють переходу кальцію в клітини. Альбутерол, сальбутамол у дозі 10-20 мг використовуються в аерозолі. У разі розвитку метаболічного ацидозу для зниження явищ гіперкаліємії рекомендується призначення розчину натрію бікарбонату внутрішньовенно крапельно. Втрату калію нирками можна компенсувати введенням петльових діуретиків (наприклад, фуросеміду).

Моніторинг

Безперервний моніторинг роботи серця за допомогою запису серійних ЕКГ є підставою для корекції терапії. Калій у сироватці крові вимірюють через 1-2 год від

початку лікування. Час подальших вимірювань визначається концентрацією калію в сироватці крові й реакцією на терапію. Пацієнтам, що отримують інсулін з декстрозою (глюкозою), необхідні поглинні вимірювання глюкози протягом 6 годин.

Зниження загального рівня калію в організмі

Лікувальні заходи, що сприяють переміщенню калію в клітини, не впливають на його загальний вміст в організмі. Калій виводиться за допомогою ниркової екскреції, діалізу або через шлунково-кишковий тракт. Препарати, що знижують загальний вміст калію, можуть впливати на результати тестів для встановлення етіології гіперкаліємії. Тому перед прийомом цих ліків необхідно визначити вміст калію й креатиніну в сечі та її осмолярність, проте не слід відкладати лікування в очікуванні результатів обстеження.

Екскреція калію зі шлунково-кишкового тракту досягається за допомогою полістирену сульфонату натрію, який зв'язує калій у товстій кишці в обмін на натрій. Препарат можна приймати перорально або вводити ректально за допомогою клізми. Введений ректально препарат починає діяти швидше; початок дії пероральної форми настає через 4-6 год – саме за цей час смола надходить у товсту кишку. Комбінація фуросеміду з полістиреном знижує ризик підвищення об'єму циркулюючої крові (ОЦК) завдяки натрію, що виділяється зі смоли в обмін на калій (табл.).

Втрату калію нирками можна посилити за допомогою сечогінних препаратів, особливо петльових діуретиків (зокрема, фуросеміду – 40 мг внутрішньовенно кожні 12 год або безперервна інфузія). За умови дефіциту ОЦК діуретики вводять під час інфузії фізіологічного розчину. Хворі зі зниженою функцією нирок можуть бути відносно резистентні до дії сечогінних. Якщо лікування медикаментами виявилось неефективним, пацієнтів переводять на гемодіаліз або перитонеальний діаліз.

Довготривале лікування

Довготривале лікування призначають для усунення причини гіперкаліємії. З пацієнтом обговорюють дієту з включенням продуктів зі зниженим вмістом калію (обмежуються сухофрукти, морські водорості, горіхи, авокадо, крупи, пшеничні зародки, бобові, овочі: шпинат, томати, буряк, морква, цвітна капуста і капуста брокколи, картопля; фрукти: диня, ківі, апельсини, манго; ковбасні вироби, яловичина, свинина, телятина, ягнятина). Необхідно також відмінити медикаментозні препарати, що здатні підвищити вміст калію у сироватці крові, для запобігання гіперкаліємії.

Хворим на гіпоренімічний гіпоальдостеронізм за наявності рецидивуючої або хронічної гіперкаліємії доцільно призначити петльові діуретики або/та синтетичний кортикостероїд флудрокортизон у дозі 0,1 мг/добу, деяким пацієнтам дозу можна підвищити. Тоді коли в одних пацієнтів гіпоренімічний гіпоальдостеронізм має транзиторний характер і зникає після невідкладних заходів, інші хворі потребують тривалого лікування. У більшості пацієнтів тривалий прийом флудрокортизону протікає без будь-яких проблем. Основні небажані явища – гіпертензія й затримка рідини, що зникають після додання діуретика. Хоча наслідки тривалості лікування флудрокортизоном ніколи не досліджувалися, один з підходів до цієї проблеми полягає в поступовому зниженні

Таблиця. Препарати для лікування гіперкаліємії					
Препарат*	Доза	Початок дії	Тривалість дії	Механізм дії	Обережно
Глюконат кальцію	10-20 мл 10% розчину в/в упродовж 2-3 хв	Негайно	30 хв	Не впливає на рівень калію в сироватці крові, захищає міокард від токсичного впливу калію	Може збільшувати токсичність дигоксину
Інсулін простий	10 МО в/в з 50 мл 50% розчину глюкози, можна вводити повторно	Через 15-30 хв	2-6 год	Сприяє переходу калію з міжклітинного простору всередину клітини, не впливає на загальний рівень калію в організмі	Для запобігання гіпоглікемії доцільно призначити в/в інфузію 5% розчину глюкози зі швидкістю 100 мл/год. Рівень глюкози не має перевищувати 13,9 ммоль/л
Альбутерол, сальбутамол за допомогою небулайзера	10-20 мг упродовж 10 хв. За допомогою аерозольного приладу (концентрована форма: 5 мг/мл)	Через 15-30 хв	2-3 год	Сприяє переходу калію з міжклітинного простору всередину клітини, підвищує ефективність інсуліну, не впливає на загальний рівень калію в організмі	На початку застосування можливе тимчасове підвищення рівня калію в сироватці крові
Фуросемід	20-40 мг в/в, при ризику зменшення ОЦК вводити з фізрозчином	15-60 хв	4 год	Посилює ниркову екскрецію калію	Буде ефективним за умови збереженої адекватної відповіді нирок на дію петльових діуретиків
Сульфат полістирену натрію (Кайексалат)	Перорально: 50 г з 30 мл розчину сорбітолу. Ректально: 50 г у вигляді клізми	Через 1-2 год (при ректальному введенні діє швидше)	4-6 год	Виводить калій із кишечника в обмін на натрій	Може призводити до затримки натрію в організмі
Патіромер	Перорально: початкова доза патіромеру 8,4-16,8-25,2 г, розводити в 1/3 склянки води, приймати 1 р/день з їжею	Через 7 год	4-6 год	Патіромер не сорбент, а катіонообмінний полімер, який містить катіони кальцію, сорбітол	Не призначений для невідкладного лікування небезпечної для життя гіперкаліємії

Примітки: * перелік препаратів подано починаючи від найбільш дієвих; в/в – внутрішньовенно.

Гіперкаліємія в клінічній практиці. Індивідуалізація корекції гіперкаліємії: точка зору нефролога

Продовження. Початок на стор. 26.

дози в амбулаторних умовах, а на тлі підвищення рівня калію — в поновленні лікування.

Гіперкаліємія, зумовлена прийомом іАПФ та БРА II, насамперед при ХХН, потребує зменшення дози або навіть відміни цих препаратів — тимчасово або постійно. Якщо ж у пацієнтів констатовано метаболічний ацидоз, проблема гіперкаліємії може бути вирішена додаванням соди в дозі 2–5 г (1/2–1 чайна ложка харчової соди) на добу. Обов'язковим є призначення катіонообмінних полімерів.

Як вже було відзначено вище, катіонообмінна смола полістирену сульфат натрію (sodium polystyrene sulfonate — SPS) обмінює в шлунково-кишковому тракті калій на натрій: 1 г препарату зв'язує 1 ммоль калію, в результаті вивільняється 2–3 ммоль натрію. Дія настає через 1–2 год і триває 4–6 годин. Концентрація калію в плазмі знижується на 0,5–1 ммоль/л. Полістирену сульфат натрію вводять у вигляді клізми (для дорослих разова доза складає 30–50 г препарату, розведеного в 150–200 мл води). SPS може застосовуватися в разі помірно-тяжкої гіперкаліємії з незначними змінами ЕКГ (наприклад, збільшення зубця Т), а також хронічної гіперкаліємії легкого і середнього ступеня [12, 14]. У ході ретроспективного неконтрольованого дослідження [13] 501 хворому з гострою гіперкаліємією призначали SPS у дозі 15–60 г у середньому впродовж 24 год, доки знову не був вимірний рівень калію в сироватці крові. Він знизився у середньому на 0,93 мекв/л [13]. Однак у деяких учасників дослідження виникли поширені побічні ефекти, а в двох пацієнтів розвинувся некроз кишечника, дане ускладнення від прийому SPS описане у багатьох дослідженнях [15–19].

SPS рекомендований пацієнтам у поєднанні із швидкодіючою короткотривалою терапією, про яку згадувалося вище (рис. 4), але за наявності певних ознак: у пацієнтів виникла потенційно небезпечна для життя гіперкаліємія, а діаліз для нього недоступний; інші терапевтичні заходи для зниження рівня калію (діуретики, швидке відновлення функції нирок) виявилися неефективними. Слід зауважити, що в разі застосування SPS інші призначені пацієнту препарати мають прийматися щонайменше за/через 3 год [20, 21], оскільки SPS може перешкоджати всмоктуванню багатьох поширених ліків.

2015 року в США до застосування для лікування гіперкаліємії було схвалено катіонообмінну смолу полістирол сульфат калію — патіромер (Veltassa, Калімейт, Kowa Company Ltd, Японія). Шлунково-кишкові катіони — патіромер і поки ще не схвалений препарат ZS-9 — це сполуки, які обмінюються кальцієм або натрієм та воднем відповідно на калій у кишечнику.

Патіромер — це сферичний неабсорбуючий органічний полімер, сформований у вигляді порошку для суспензії, який зв'язує калій у товстій кишці в обмін на кальцій [22, 23].

Патіромером у II фазі відкритого дослідження (Effect of Patiromer on Serum Potassium Level in Patients With Hyperkalemia and Diabetic Kidney Disease: The AMETHYST-DN Randomized Clinical Trial) лікували 306 хворих на ЦД зі ШКФ 15–59 мл/хв/1,73 м² і легкою або помірною гіперкаліємією (рівень калію в сироватці

крові 5,1–5,5 і 5,6–5,9 мекв/л відповідно) в початкових дозах із поступовим збільшенням (від 4,2 до 16,8 г 2 р/день) упродовж 52 тиж [24]. Усі пацієнти продовжували отримувати стабільні дози іАПФ, або БРА II, або обидва, часто — у комбінації із спіронолактоном. Через чотири тижні динаміка рівня калію в сироватці крові в порівнянні з вихідними показниками становила: від –0,35 до –0,55 мекв/л із початковими дозами від 4,2 до 12,6 г 2 р/день у хворих із легкою гіперкаліємією і від –0,87 до –0,97 мекв/л із початковими дозами від 8,4 до 12,6 г 2 р/день — у пацієнтів із помірною гіперкаліємією. Приблизно 30% пацієнтів знадобилося корегування дози препарату. Після 52 тиж концентрація калію в сироватці крові залишалася в нормальному діапазоні з продовженням лікування патіромером. Припинення застосування патіромеру супроводжувалося збільшенням вмісту калію в сироватці протягом 3 днів.

У ході аналізу результатів дослідження AMETHYST-DN не було виявлено серйозних побічних ефектів, пов'язаних із лікуванням. Найчастіше спостерігалися такі небажані явища, як запор (6,3% пацієнтів) і гіпомагніємія (7,2% пацієнтів), остання розвивалася переважно у тих, кому призначали більші дози патіромеру (16,7% при дозі 33,6 г/день у порівнянні з 5,4% при дозі 8,4 г/день). У 13 хворих (4,3%) констатовано гіпомагніємію з рівнем магнію в сироватці <1,2 мг/дл.

У ході III фази рандомізованого плацебо-контрольованого дослідження OPAL-HK [25] вивчалася ефективність патіромеру в амбулаторних пацієнтів з ХХН і гіперкаліємією. У дослідженні OPAL-HK 237 пацієнтам із ШКФ 15–59 мл/хв/1,73 м² і рівнем калію в сироватці крові 5,1–6,5 ммоль/л одночасно із стабільною дозою іАПФ або БРА II призначали 4,2 або 8,4 г патіромеру 2 р/день протягом 4 тиж залежно від рівнів калію. Середнє зниження вмісту калію в сироватці крові за цей час становило 1,01±0,03 ммоль/л (p<0,001). Приблизно у 76% пацієнтів був досягнутий цільовий рівень калію сироватки, який знаходився в межах від 3,8 до 5,1 ммоль/л. Довільно призначали патіромер або плацебо ще на 8 тиж 107 пацієнтам з рівнем сироваткового калію ≥5,5 ммоль/л, які досягли цільового рівня калію в сироватці протягом 4-тижневого періоду лікування. Рівень калію в сироватці крові залишався стабільним у пацієнтів, що продовжували лікування патіромером, і збільшувався на 0,72 ммоль/л у хворих, що приймали плацебо. Частота гіперкаліємії (≥5,5 ммоль/л) була значно вищою в групі плацебо (60 проти 15%). Серйозні побічні ефекти були рідкісними і, ймовірно, не були пов'язані з патіромером; запор був найпоширенішим побічним явищем (11% пацієнтів). Як і в дослідженні AMETHYST-DN, у деяких пацієнтів розвивалася гіпомагніємія — у 8 (3%) хворих рівень магнію в сироватці крові складав <1,4 мг/дл.

Треба зазначити, що до сьогодні ефективність патіромеру в пацієнтів із гострою гіперкаліємією або кінцевою стадією ХХН не оцінювалася. Окрім того, пацієнтам у дослідженнях OPAL-HK і AMETHYST-DN не була рекомендована планова гіпокалієва дієта; лише 50% пацієнтів, що брали участь у дослідженні OPAL-HK, отримували петльові або тіазидні діуретики; про кількість пацієнтів

у дослідженні AMETHYST-DN, які отримували діуретики, не було повідомлено. Як дієта з низьким вмістом калію, так і використання петльових або тіазидних діуретиків можуть бути довготривалими стратегіями для запобігання гіперкаліємії у багатьох пацієнтів із ХХН, що отримують іАПФ або БРА. До того ж патіромер може адсорбувати інші ліки в шлунково-кишковому тракті. Виявлено клінічно важливі взаємодії з ципрофлоксацином, тироксинам і метформіном [26].

Циклосілікат цирконію натрію (ZS-9) — це неорганічна кристалічна сполука, яка обмінює іони натрію і водню на калій протягом всього кишкового транзиту [27]. Сьогодні тривають дослідження цього препарату, але попередні висновки свідчать про його високу ефективність у лікуванні гіперкаліємії у хворих із ХХН, ЦД і серцевою недостатністю, які приймають іАПФ і БРА II. Треба також підкреслити, що на тлі застосування ZS-9 найбільше зниження рівня калію в сироватці відбулося протягом перших 4 год терапії [27–29]. Це свідчить про безпосередній вплив на секрецію калію в кишечнику, а не просто про зниження всмоктування калію. Проте в жодному дослідженні дотепер не були оцінені довготривала ефективність та безпечність ZS-9, а також не вивчені результати його застосування у пацієнтів із гострими гіперкалієміями і у хворих, що перебувають на діалізі.

Профілактика

Є кілька заходів для запобігання розвитку гіперкаліємії у пацієнтів із ХХН, особливо V стадії. Доповненням до дієти з низьким вмістом калію у стаціонарних хворих, насамперед діалітичних, може стати наступне:

- необхідно утримуватися від епізодів голодування, щоб не спровокувати збільшення спрямованості калію в позаклітинний простір, принаймні частково, внаслідок зменшення секреції інсуліну [30]. У дослідженні 10 стабільних пацієнтів без ЦД, які перебували на програмному гемодіалізі, голодування впродовж 18 год привело до підвищення рівня калію в сироватці на 0,6 ммоль/л. Цьому можна було запобігти за допомогою повторного введення низьких доз інсуліну з декстрозою [30]. Отже, пацієнтам із недиабетичними захворюваннями, які лікуються діалізом і потребують планових операцій, показані парентеральні розчини, що містять глюкозу, під час голодування протягом ночі;

- слід уникати, якщо це можливо, лікарських засобів, здатних підвищувати концентрацію калію у пацієнтів із рівнем калію в сироватці крові ≥5,5 ммоль/л. Це іРААС (іАПФ, БРА II), прямі інгібітори реніну, антагоністи альдостерону і неселективні β-блокатори (наприклад, пропранолол та лабеталол) [31, 32]. β₁-селективні блокатори (метопролол і атенолол) набагато рідше спричиняють гіперкаліємію [33].

Пацієнтам із ХХН або серцевою недостатністю часто призначають іРААС. Різні запобіжні заходи можуть зменшити ризик виникнення гіперкаліємії [31], як-от:

- постійний моніторинг концентрації калію в сироватці крові та ШКФ, особливо після змін у терапії іРААС;
- дієтичне обмеження калію;
- уникання або припинення використання препаратів, що погіршують екскрецію калію (наприклад, НПЗП);
- використання низьких початкових доз і доказових кінцевих доз іРААС для специфічних показань (зокрема, серцевої недостатності, протеїнурії, ХХН). Дозу необхідно зменшувати у разі помірної гіперкаліємії (калій у сироватці ≤5,5 ммоль/л) і терапію слід припинити, якщо рівень калію у сироватці крові перевищить 5,5 ммоль/л;
- застосування тіазидних або петльових діуретиків, катіонообмінних смол.

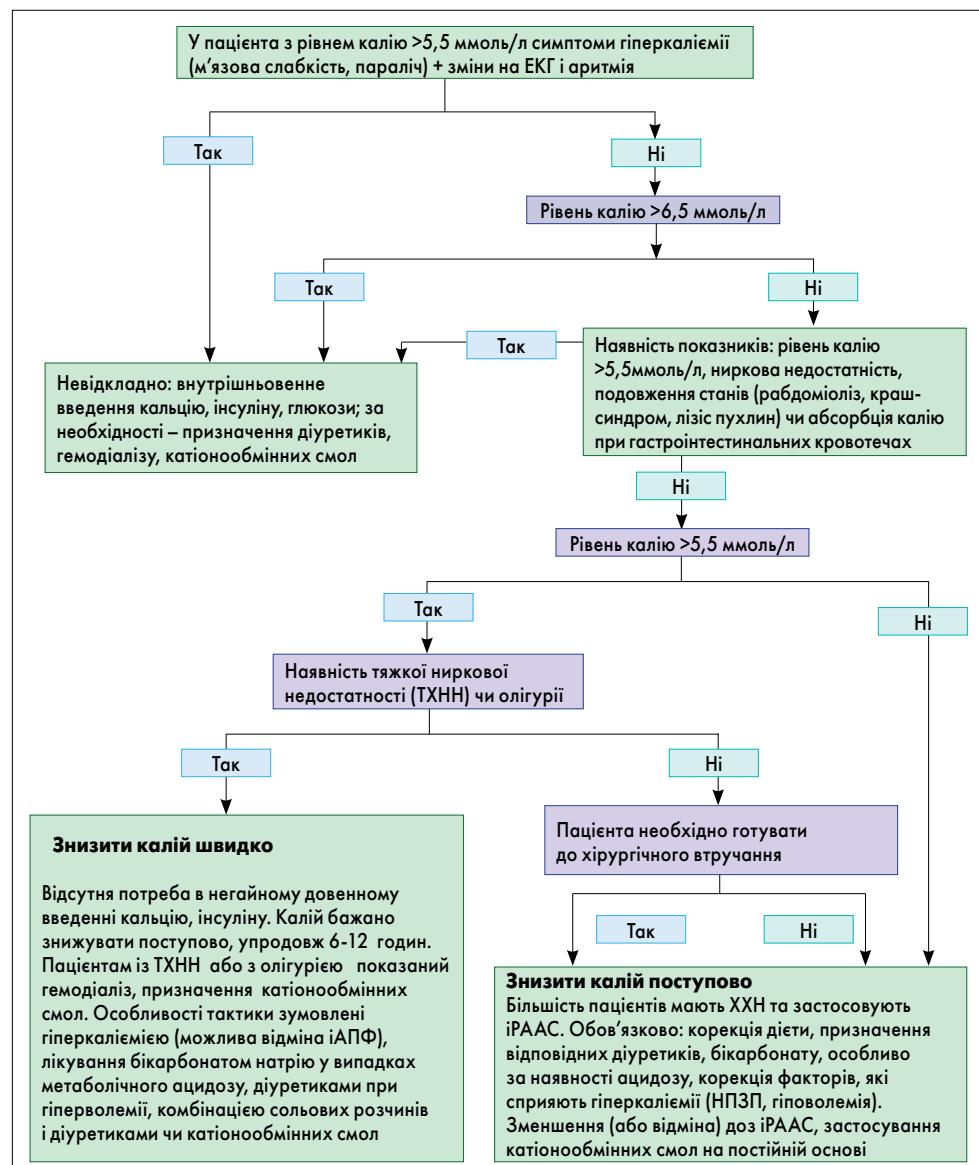


Рис. 4. Алгоритм дій лікаря при гіперкаліємії

Недостатньо даних стосовно ефективності пероральної лужної терапії (бікарбонат натрію або цитрат натрію) для усунення стійкої гіперкаліємії [33]. Водночас існує безліч переваг лікування метаболічного ацидозу у таких хворих, і зазвичай рекомендується лужна терапія незалежно від будь-якого впливу на концентрацію калію в сироватці крові.

Отже, гіперкаліємія дійсно є серйозною проблемою, з якою стикаються лікарі у своїй рутинній клінічній практиці, передусім у лікуванні хворих на ХХН, ЦД, серцеву недостатність, особливо із застосуванням іРААС, калійзберігаючих діуретиків. Обидва – і пацієнт, і лікар – мусять дотримуватися заходів профілактики гіперкаліємії та постійно здійснювати моніторинг рівня калію.

Резюме і рекомендації

Актуальність лікування гіперкаліємії залежить від наявності або відсутності характерних для неї симптомів, ознак і причин. Лікування гіперкаліємії рекомендовано здійснювати згідно з алгоритмом.

Потребують негайних дій пацієнти:

- з клінічними ознаками або симптомами гіперкаліємії (зокрема, м'язова слабкість або параліч, порушення серцевої провідності, аритмії серця);
- з тяжкою (рівень сироваткового калію >6,5 ммоль/л) і помірною (рівень сироваткового калію >5,5 ммоль/л) гіперкаліємією та значними порушеннями функції нирок і тривалою травмою (розчавлення) тканин;
- що потребують невідкладного лікування. Деяким пацієнтам із помірною гіперкаліємією потрібна швидка корекція калію (протягом 6-12 год). Це пацієнти, які лікуються програмним гемодіалізом, однак перебувають у міждіалізному проміжку часу; пацієнти з низькою залишковою функцією нирок як за показниками ШКФ, так і за кількістю сечі; пацієнти з ХХН III-V стадії, яким передбачено проведення оперативного втручання;
- що потребують повільного зниження рівня калію. Більшість пацієнтів із гіперкаліємією мають хронічні, легкі (≤5,5 ммоль/л) або середні (5,5-6,5 ммоль/л) рівні підвищення калію в сироватці крові, передусім хворі на ХХН або пацієнти, які приймають іРААС. У таких пацієнтів відсутня необхідність у терміновому зниженні вмісту калію в сироватці крові.

Пацієнти з тяжкою гіперкаліємією мають отримувати:

- кальцій (внутрішньовенно) – функціональний антагоніст калію;
- інсулін (внутрішньовенно, зазвичай разом із глюкозою) – для спрямування позаклітинного калію в клітини;
- терапію, яка б сприяла швидкому видаленню надлишку калію з організму (петльові або тіазидні діуретики, якщо функція нирок не дуже порушена, або шлунково-кишкову катіонно-обмінну смолу, якщо ШКФ дорівнює <45 мл/хв/1,73 м². Якщо є можливість – діаліз (бажано гемодіаліз), насамперед на тлі ШКФ <15 мл/хв/1,73 м²).

Окрім вищезазначеного треба вжити запобіжних заходів, таких як: усунення зворотних причин гіперкаліємії, таких як гіповолемії, і припинення прийому ліків, що підвищують вміст калію в сироватці крові (наприклад, НПЗП, іРААС). У ході лікування рекомендовано постійний моніторинг роботи серця, у тому числі контроль ЕКГ у динаміці. Калій у сироватці крові вимірюють через 1-2 год після початку лікування. Час подальших вимірювань визначається концентрацією калію в сироватці крові та реакцією на терапію. У пацієнтів, які отримують інсулін з декстрозою

або без нього, для контролю гіпоглікемії необхідно здійснювати погодинні вимірювання глюкози протягом 6 годин.

За відсутності тяжкої гіперкаліємії лікування залежить від того, як швидко необхідно знизити вміст калію в сироватці крові (рис. 4):

- пацієнтів, у яких виникла потреба у швидкому зниженні калію, здебільшого переводять на гемодіаліз (за наявності ХХН V стадії) із використанням шлунково-кишкового катіонного обмінника або без нього. Пацієнтам із нормальною функцією нирок або ХХН I-IV стадії додатково призначають інфузійну терапію і петльові діуретики; розчин бікарбонату натрію – за умови ацидозу; шлунково-кишковий катіон. Часто достатньо усунення причини

гіперкаліємії (відміна препаратів, корекція гіповолемії);

- пацієнтам, які адаптовані до високих рівнів калію в сироватці крові, показано поступове його зниження за допомогою дієти з низьким вмістом калію, петльових або тіазидних діуретиків, зменшення доз або відміни ліків, здатних підвищити вміст калію в сироватці крові. Для хронічного контролю калію пацієнтам призначають шлунково-кишкові катіони.

Для профілактики гіперкаліємії або її погіршення на тлі ХХН, переважно V стадії, як додаток до дієти з низьким вмістом калію пацієнтам, що лікуються діалізними методами, рекомендовано:

- уникати епізодів голодування, які можуть призвести до збільшення рівня

калію в позаклітинному просторі, принаймні частково, через скорочення секреції інсуліну;

- уникати (насамперед пацієнтам із помірною гіперкаліємією), якщо це можливо, препаратів, здатних підвищувати концентрацію калію в сироватці крові. Це іРААС, як-от іАПФ, БРА II, прямі інгібітори реніну, антагоністи альдостерону і неселективні β-блокатори (наприклад, пропранолол та лабеталол);
- уникати або відмовитися від прийому препаратів, які погіршують екскрецію калію (зокрема, НПЗП);
- використовувати тіазидні або петльові діуретики. Здійснювати корекцію ацидозу.

Список літератури знаходиться в редакції.



ПОЛІСТИРОЛСУЛЬФОНАТ НАТРІЮ —
ШВИДКЕ ТА ЕФЕКТИВНЕ ЗНИЖЕННЯ
КАЛІЮ В СИРОВАТЦІ КРОВІ



ШВИДКЕ ЗНИЖЕННЯ КАЛІЮ В КРОВІ¹
ЕФЕКТИВНЕ ЗНИЖЕННЯ КАЛІЮ В КРОВІ²
ЛІКУВАННЯ ГІПЕРКАЛІЄМІЇ СХВАЛЕНО FDA³

ЛІКАРСЬКА ФОРМА. Порошок для приготування суспензії для перорального і ректального застосування. **КЛІНІЧНІ ДАНІ. ПОКАЗАННЯ.** Лікування гіперкаліємії. **СПОСІБ ЗАСТОСУВАННЯ ТА ДОЗИ.** Полістиролсульфонат натрію застосовується перорально і ректально. Останнє може бути використано у пацієнтів, які не можуть приймати пероральні препарати (через блювання або проблеми в верхніх відділах шлунково-кишкового тракту, кишкової непрохідності). Також можуть бути використані одночасно і пероральне, і ректальне введення для отримання більш швидкого ефекту. Дорослим, включаючи людей похилого віку. Орально: 15 г (мірна ложка) від одного до чотирьох разів на день. Спосіб застосування. Дозу порошку змішують з невеликою кількістю води. Також, щоб поліпшити смакові якості, в воду можна додавати цукор (не можна використовувати фруктові соки, вони містять калій). Обмеження об'єму води особливо рекомендується пацієнтам із нирковою недостатністю. В цілому, може бути використано 3 мл або 4 мл води на кожен грам порошку. Також суспензія може бути введена в шлунок через трубку, або шляхом змішування порошку з їжею. Ректально: 30 г порошку розміщується в 150–200 мл води або глюкози 10 % (вводиться клізмою) один або два рази на день. Перед введенням препарату слід провести очістку клізми. Клізму з Полістиролсульфонату натрію слід застосовувати 1–2 рази на добу з інтервалом в 6 годин, а потім необхідно провести очістку клізми, щоб видалити препарат. Розведення і введення Полістиролсульфонату натрію слід проводити розчином рідини температури тіла (не перевищувати 37 °C), через те, що нагрівання може змінити обмінні властивості смоли. Очіску клізми слід проводити розчином, вільного від сполук натрію, яку також нагрівають до температури тіла. Діти. Досвід використання Полістиролсульфонату натрію у дітей обмежений. Початкова доза становить 1 г/кг маси тіла в день, в кілька прийомів; для підтримуючої терапії добова доза може бути зменшена до 0,5 г/кг маси тіла. У дітей молодшого віку повинні використовуватися пропорційно більш низькі дози. Спосіб застосування див. для дорослих. Ректально: якщо пероральне введення є неможливим, то смолу можна вводити ректально в дозі, рівній оральної, розведену в пропорційній кількості води і глюкози 10 %. Спосіб застосування див. для дорослих. Рекомендується максимальна обережність, особливо у новонароджених і підлітків. Надмірна доза або недостатнє розведення рідиною може привести до ущільнення смоли і в результаті викликати кишкову непрохідність. Новонароджені. Досвід використання Полістиролсульфонату натрію у немовлят обмежений. Застосування препарату можливе тільки ректально. Слід застосовувати мінімальну ефективну дозу в межах від 0,5 до 1 г/кг маси тіла. Спосіб застосування див. для дорослих. Рекомендується максимальна обережність, особливо у новонароджених і підлітків. Надмірна доза або недостатнє розведення рідиною може привести до ущільнення смоли і в результаті викликати кишкову непрохідність. **ПРОТИПОКАЗАННЯ.** Вміст Калію в сироватці < 5 ммоль/л.

Підвищена чутливість до активної речовини або до будь-якої з допоміжних речовин. Обструктивні захворювання кишечника. Полістиролсульфонат натрію не слід застосовувати перорально у новонароджених і протипоказаний у немовлят зі зниженою моторикою кишечника (через операції або медикаментозне лікування). **ПОБІЧНІ РЕАКЦІЇ.** Порушення метаболізму і харчування. При застосуванні Полістиролсульфонату натрію може виникнути затримка натрію, гіпокаліємія і гіпокальціємія, з клінічними проявами, пов'язаними з ними. Шлунково-кишкові розлади. Полістиролсульфонат натрію може призвести до подразнення шлунку. Може також виникнути втрата апетиту, нудота, блювання, запор, іноді діарея. Були повідомлення про фекальні ущільнення, особливо у літніх людей, які отримали високі дози і у дітей після ректального введення, а також поява шлунково-кишкових конкрементів (безоарів) після перорального введення. Повідомлялося про випадки кишкової непрохідності. Це може бути викликано як супутніми захворюваннями, так і недостатнім розведенням смоли або з супутнім лікуванням гідроксидом алюмінію. Після застосування Полістиролсульфонату натрію повідомлялося про випадки кишкової непрохідності, викликані формуванням безоарів шлунково-кишкової локалізації. Були також описані випадки утворення кристалів Полістиролсульфонату натрію, прикріплених до слизової оболонки шлунково-кишкового тракту. Ішемічний коліт, некроз або виразки шлунково-кишкового тракту, що може привести до перфорації кишечника. У деяких пацієнтів після одночасного введення розчину Полістиролсульфонату натрію і сорбіту повідомлялося поява кишкового некрозу. Органи дихання, грудної клітки та середостіння. Були випадки гострого бронхіту і/або бронхоневмонії, пов'язані з вдиханням частинок Полістиролсульфонату натрію.

1. Полістиролсульфонат натрію повністю проявляє свою дію приблизно за 12 годин, згідно з Інструкцією для медичного застосування.
2. Treatment of hyperkalemia in patients with chronic kidney disease: a comparison of calcium polystyrene sulfonate and sodium polystyrene sulfonate. Nasir K, Ahmad A. J Ayub Med Coll Abbottabad. 2014 Oct–Dec; 26 (4): 455–8.
3. Gastrointestinal adverse events with sodium polystyrene sulfonate (kayexalate) use: a systematic review (Provisional abstract) Centre for Reviews and Dissemination Original Author (s): Harel Z, Harel S, Shah PS, Wald R, Perl J and Bell CM American Journal of Medicine, 2013, 126 (3), 264.e9–e264.e24

Інформація наведено в скороченому вигляді, повна інформація викладена в інструкції для медичного застосування. Інформація про лікарський засіб виключно для медичних, фармацевтичних працівників. Для використання у професійній діяльності. Дата останнього перегляду інформаційного матеріалу: 14.02.18.

Практическое руководство: неосложненные внебольничные бактериальные инфекции мочеполового тракта у взрослых — эпидемиология, диагностика, лечение и профилактика

Неосложненные бактериальные инфекции мочеполовых путей (ИМП) являются одними из самых распространенных внебольничных инфекций. В Германии в 2013 г. у 7,32% женщин, обратившихся в фонд социального страхования, диагностирована неосложненная ИМП, в 1,73% случаев — острый неосложненный цистит (ОНЦ), в 0,16% — острый неосложненный пиелонефрит (ОП).

Предположительная заболеваемость ИМП у женщин старше 18 лет в США составляет 12,6%. Основываясь на данных Национального фонда социального страхования, можно утверждать, что назначения немецких врачей по лечению цистита противостоят положениям руководства, опубликованного в 2010 г. Например, основными лекарственными средствами, используемыми для лечения ИМП в 2012 г., были фторхинолоны, назначенные в 48% случаев. Антибиотикорезистентность представляет собой глобальную проблему, которая приводит к значительному увеличению расходов и бросает вызов системе здравоохранения. В соответствии с данными проекта ARMIN, предназначенного для мониторинга резистентности в одной из федеральных областей Германии (Нижняя Саксония), на протяжении последних 10 лет резистентность *Escherichia coli* к ципрофлоксацину возросла с 10,3 до 14,7%. Также отмечается рост резистентности к триметоприму/сульфаметоксазолу и ампициллину. Известно, что разные антибиотики осуществляют различное селекционное давление не только на патогены, ответственные за развитие инфекционного заболевания, но также на непатогенную локальную микрофлору. Это явление получило название «сопутствующий ущерб»; среди препаратов, используемых для лечения неосложненных ИМП, наибольшее влияние в этом отношении оказывают цефалоспорины и фторхинолоны.

Целью обновления данного руководства является представление клинических практических рекомендаций по диагностике, лечению и профилактике внебольничных неосложненных ИМП у взрослых. Эти рекомендации и положения призваны облегчить диагностику, лечение и профилактику острых неосложненных ИМП врачам различных специальностей: врачам семейной медицины, гинекологам, инфекционистам, терапевтам, оказывающим первичную медицинскую помощь, врачам лабораторной диагностики, микробиологам, урологам и фармацевтам.

Диагностика

Диагностические исследования направлены на обнаружение ИМП,

а в некоторых случаях — на идентификацию патогена, вызвавшего инфекционное заболевание, и на определение способов его эрадикации.

Диагностика ОНЦ только на основании клинической картины сопровождается высокой частотой диагностических ошибок — до 1/3 случаев. Единственный способ уменьшить их вероятность заключается в выполнении бактериологического анализа мочи (БАМ) с определением всех возможных патогенов, в т. ч. тех, которые могут присутствовать в небольших количествах (золотой стандарт). Однако следование этой стратегии у всех пациентов является экономически невыгодным и не может быть осуществимо в каждодневной практической деятельности, так как отсроченное получение результатов бактериологического исследования мочи не оказывает значимого влияния на эмпирически назначаемое кратковременное лечение.

Диагностика в стандартных группах: небеременные женщины в перименопаузе

ОНЦ. С вероятностью 80% можно предполагать, что женщины, не имеющие факторов риска развития осложненных ИМП, с характерными типичными симптомами (болезненное мочеиспускание, поллакиурия, urgentные позывы к мочеиспусканию), не имеющие вагинальных проявлений (зуд, изменение характеристик отделяемого секрета), лихорадки, боли в боку, страдают ОНЦ (уровень доказательности IIa). БАМ не является обязательным исследованием у женщин с четкой клинической симптоматикой неосложненного, нерезидивирующего или нерезистентного цистита. При первой манифестации ОНЦ или если ранее пациент не находился под врачебным наблюдением, необходимо уточнить анамнез и провести медицинское обследование, объем которого определяется имеющимися симптомами (уровень доказательности V-B). При помощи валидизированного опросника «Шкала оценки симптомов острого цистита» (ACSS) можно диагностировать ОНЦ с высокой степенью вероятности, основываясь только на клинических критериях (чувствительность — 94,7%; специфичность — 82,4%; общее количество баллов — ≥6);



Рис. Дерево принятия решений: диагностика и лечение симптоматических пациентов

с его помощью можно оценить степень выраженности симптомов, проанализировать динамику изменения состояния пациента, эффективность лечения (уровень доказательности IIb).

ОП. Кроме уточнения анамнеза, необходимо провести объективное обследование, выполнить исследование мочи, включая БАМ (уровень доказательности V-A). Помимо этого, следует рассмотреть целесообразность дальнейшего обследования (например, ультразвукового исследования (УЗИ) с целью исключения осложняющих факторов (уровень доказательности V-A).

ББУ. Настоятельно не рекомендуется проводить скрининг ББУ у небеременных женщин, не имеющих значимой сопутствующей патологии (уровень доказательности Ia-A).

Рецидивирующие ИМП. У пациентов с рецидивирующими ИМП необходимо однократно выполнить БАМ и УЗИ. Не следует проводить никакие другие инвазивные диагностические тесты (уровень доказательности Ib-B). Больным с персистирующей гематурией или периодическим обнаружением патогенов, отличных от *E. coli*, могут быть рекомендованы уретроскопия и другие исследования (уровень доказательности V-B; рис.).

Диагностика у беременных женщин, не имеющих сопутствующей патологии

ОНЦ. Так же как и у небеременных женщин, следует уточнить анамнез, но настоятельно рекомендуется провести объективный осмотр, исследовать мочу, включая БАМ (уровень

Определения, использованные в руководстве

Неосложненные ИМП
ИМП классифицируются как неосложненные при отсутствии функциональных или анатомических аномалий мочевыводящих путей, значимого нарушения функции почек или сопутствующих заболеваний. Дифференциальный диагноз может облегчить диагностику ИМП и серьезных осложнений.
Цистит
Можно предположить наличие инфекции нижних отделов мочевыделительной системы в том случае, если симптомы затрагивают исключительно нижние отделы мочеполового тракта (боль при мочеиспускании (алгурия), urgentное мочеиспускание, поллакиурия, боль выше лобкового симфиза).
Пиелонефрит
Можно предположить наличие инфекции верхних отделов мочевыделительной системы (пиелонефрит) в том случае, если имеется острая симптоматика, включая боль в боку, болезненность в области почек при перкуссии и/или высокую температуру тела (>38 °C).
Бессимптомная бактериурия (ББУ)
Наличие ББУ можно предположить при обнаружении колонизации бактерий и отсутствии признаков инфекции. В диагностических и терапевтических целях необходимо дифференцировать симптоматические ИМП и ББУ. Термин «бессимптомные ИМП» не следует больше использовать, поскольку он не является точным и не способен дифференцировать указанные две формы.
Рецидивирующие ИМП
Можно предположить рецидивирующие ИМП, если на протяжении 6 мес развивается ≥2 симптоматических эпизодов или ≥3 симптоматических эпизодов в течение 12 мес.

Таблица 1. Референтные значения для диагностики различных ИМП и ББУ		
Диагноз	Наличие бактерий	Образец мочи
ОНЦ у женщин	10 ³ КОЕ/мл	Средняя порция мочи
ОНП	10 ⁴ КОЕ/мл	
ББУ	10 ⁵ КОЕ/мл	У женщин: обнаружение в 2 последовательных анализах средней порции мочи
		У мужчин: обнаружение в 1 анализе средней порции мочи
		При заборе мочи при помощи катетера: один вид бактерий (10 ² КОЕ/мл)

Таблица 2. Рекомендуемая эмпирическая кратковременная антибиотикотерапия при неосложненном цистите у женщин в менопаузе (стандартная группа)						
Препарат	Суточная доза	Длительность	Эффективность эрадикации при инфицировании чувствительными патогенами	Чувствительность	Сопутствующий ущерб	Безопасность / нежелательные явления
Нижеперечисленные антибиотики следует назначать преимущественно при лечении неосложненного цистита						
Фосфомицина трометамол	3000 мг 1 р/сут	1 день	++	+++	+++	+++
Нитрофурантоин	50 мг 4 р/сут	7 дней	+++	+++	+++	++
Нитрофурантоин RT (замедленного высвобождения)	100 мг 2 р/сут	5 дней	+++	+++	+++	++
Нитроксолин	250 мг 3 р/сут	5 дней	+++	+++	+++	+++
Пивмециллинам	400 мг 2-3 р/сут	3 дня	+++	+++	+++	+++
Триметоприм не используется в качестве препарата первой линии, если локальная резистентность E. coli >20%						
Триметоприм	200 мг 2 р/сут	3 дня	+++	+ (+)	++	++ (+)
Следующие антибиотики не используются в качестве препаратов первого выбора в лечении неосложненного цистита						
Цефподоксима проксетил	100 мг 2 р/сут	3 дня	++	++	+	+++
Ципрофлоксацин	250 мг 2 р/сут	3 дня	+++	++	+	++
Триметоприм/сульфаметоксазол	160/800 мг 2 р/сут	3 дня	+++	+ (+)	++	++
Левифлоксацин	250 мг 1 р/сут	3 дня	+++	++	+	++
Норфлоксацин	400 мг 2 р/сут	3 дня	+++	++	+	++
Офлоксацин	200 мг 2 р/сут	3 дня	+++	++	+	++
Символ	Эрадикация	Чувствительность	Сопутствующий ущерб		Безопасность	
+++	>90%	>90%	Незначительная селекция полирезистентных патогенов, развитие незначительной резистентности к данному классу антибиотиков		Высокая безопасность, незначительные нежелательные явления	
++	80-90%	80-90%	Незначительная селекция полирезистентных патогенов, развитие резистентности к данному классу антибиотиков		Возможны серьезные нежелательные явления	
+	<80%	<80%	Селекция полирезистентных патогенов, развитие резистентности к данному классу антибиотиков		Нет данных	

Таблица 3. Рекомендуемая эмпирическая кратковременная антибиотикотерапия неосложненного пиелонефрита у женщин в пременопаузе (стандартная группа)						
Препарат	Суточная доза	Длительность	Эффективность эрадикации при инфицировании чувствительными патогенами	Чувствительность	Сопутствующий ущерб	Безопасность / нежелательные явления
Пероральные препараты при легком или среднетяжелом течении заболевания						
Ципрофлоксацин	500-750 мг 2 р/сут	7-10 дней	+++	++	+	++
Левифлоксацин	750 мг 1 р/сут	5 дней	+++	++	+	++
Цефподоксима проксетил	200 мг 2 р/сут	10 дней	+++	++	+	+++
Цефтибутен	400 мг 1 р/сут	10 дней	+++	++	+	+++
Первоначальная терапия при тяжелом течении заболевания						
После улучшения самочувствия и получения результатов чувствительности патогенов может быть инициирована пероральная последовательная терапия одним из нижеперечисленных препаратов. Общая длительность лечения составляет 1-2 нед; однако длительность лечения парентеральными антибиотиками не регламентируется						
Препараты первой линии						
Ципрофлоксацин	400 мг 2-3 р/сут		+++	++	+	++
Левифлоксацин	750 мг 1 р/сут		+++	++	+	++
Цефтриаксон	1-2 г 1 р/сут		+++	++	+	+++
Цефотаксим	2 г 3 р/сут		+++	++	+	+++
Препараты второй линии						
Амоксициллин/клавуланат	2,2 г 3 р/сут		++	+	+++	+++
Амикацин	15 мг/кг 1 р/сут		++	++	++	+ (+)
Гентамицин	5 мг/кг 1 р/сут		++	++	++	+ (+)
Цефепим	1-2 г 2 р/сут		+++	++	+	+++
Цефтазидим	1-2 г 3 р/сут		+++	++	+	+++
Цефтазидим/авибактам	2,5 г 3 р/сут		+++	+++	++	+++
Цефтолозан/тазобактам	1,5 мг 3 р/сут		+++	+++	++	+++
Пиперациллин/тазобактам	4,5 г 3 р/сут		+++	+++	++	+++
Эртапенем	1 г 1 р/сут		+++	+++	++	+++
Имипенем/циластатин	1 г / 1 г 3 р/сут		+++	+++	++	+++
Меропенем	1 г 3 р/сут		+++	+++	++	+++

доказательности V-A). После антибиотикотерапии ОНЦ во время беременности следует верифицировать эрадикацию патогена посредством БАМ (уровень доказательности V-A).
ОНП. Диагностика ОНП у беременных женщин аналогична таковой у небеременных пациенток (уровень доказательности V). Объективный осмотр и анализ мочи, в т. ч. БАМ, являются обязательными (уровень

доказательности V-A). После антибиотикотерапии пиелонефрита у беременных эрадикацию патогенов следует верифицировать посредством БАМ (уровень доказательности V-A).
ББУ. Систематический скрининг ББУ у беременных женщин не проводится (уровень доказательности Ib-V). Стрип-тесты, используемые для этой цели, имеют очень низкую чувствительность в диагностике ББУ (14-50%) у беременных.
Изолированное использование стрип-тестов с целью диагностики ББУ у беременных является недостаточным (уровень доказательности IV).

Рецидивирующие ИМП. Диагностика рецидивирующих ИМП у беременных женщин без значимой сопутствующей патологии в целом соответствует таковой у молодых женщин без значимой сопутствующей патологии.
Обзор референтных значений показателей, использующихся в диагностике различных ИМП и ББУ, представлен в таблице 1.

Лечение

При выборе антибиотика необходимо учитывать следующие критерии (уровень доказательности Ia-A):

- индивидуальный риск пациента;
- спектр антибактериальной активности и чувствительность патогена к антибиотикам;
- эффективность антибиотика;
- нежелательные явления;
- влияние на развитие резистентности у каждого конкретного пациента (сопутствующий ущерб) и/или в общей популяции (эпидемиологические последствия).

ОНЦ: стандартная группа

Частота спонтанного выздоровления при ОНЦ достаточно высока (на 1-й неделе вероятность спонтанного клинического выздоровления составляет 28%, клинического и микробиологического – 37%). Основная цель лечения заключается в быстром (на протяжении нескольких дней) уменьшении выраженности клинической симптоматики. В нескольких проведенных плацебо-контролируемых исследованиях доказано, что симптомы заболевания разрешаются быстрее при использовании антибиотиков по сравнению с плацебо. В недавно опубликованном исследовании сравнивали эффективность первичного симптоматического лечения ибупрофеном с немедленным приемом антибиотика. Около 2/3 пациентов, получавших симптоматическое лечение, не нуждались в назначении антибиотика. В свете полученных данных целесообразность симптоматической терапии без применения антибиотиков может рассматриваться при легких и умеренно выраженных симптомах ОНЦ (уровень доказательности Ia-B). При выборе способа лечения необходимо должное внимание уделить предпочтениям пациентов. Это особенно важно при назначении первоначального лечения без применения антибиотиков, что может ассоциироваться с более высоким бременем симптомов (уменьшение симптоматики только к 7-му дню: в группе ибупрофена у 163/232 пациентов, в группе фосфомицина – у 186/227 больных; 95% ДИ

Продолжение на стр. 32.

Практическое руководство: неосложненные внебольничные бактериальные инфекции мочеполового тракта у взрослых — эпидемиология, диагностика, лечение и профилактика

Продолжение. Начало на стр. 30.

от -19,4 до -4,0). Решение следует принимать совместно с пациентом.

ББУ

Наличие ББУ увеличивает риск инфицирования пациентов, перенесших вмешательства на мочевыводящих путях, при выполнении которых можно ожидать нарушения целостности слизистой оболочки. В таких случаях ББУ следует активно выявлять, а при ее обнаружении — лечить (уровень доказательности IA-A).

Данные рандомизированных исследований по этому вопросу получены при трансуретральной резекции простаты. В настоящее время нет информации в отношении вмешательств с низким уровнем риска (уретроцистоскопии).

Kazemier и соавт. показали, что у беременных женщин с низким риском осложнений и сопутствующей ББУ вероятность возникновения симптоматического цистита возрастает с 7,9 до 20,2%, если они принимают плацебо или не получают лечения вообще (риск пиелонефрита также увеличивается с 0,6 до 2,4%). Однако ББУ не ассоциирована с возрастанием вероятности преждевременных родов у беременных низкого риска, не получавших терапии.

Общие комментарии по антибиотикотерапии неосложненного цистита

Среди всех групп и классов антибиотиков, преимущественно используются для лечения ОНЦ (аминопенициллины в комбинации

с ингибиторами бета-лактамаз, цефалоспорины II и III поколения, фторхинолоны, фосфомицин-триметамол, нитрофурантоин, нитроксолин, пивмециллинам, триметоприм, триметоприм/сульфаметоксазол), прием фторхинолонов и цефалоспоринов ассоциирован с максимальным риском микробиологического сопутствующего ущерба в виде селекции полирезистентных патогенов и развития *Clostridium difficile*-ассоциированного колита.

Поскольку фторхинолоны и цефалоспорины играют важную роль в лечении осложненных инфекций, клинические последствия возрастания резистентности при их использовании в лечении неосложненных ИМП оценивались более жестко, чем других антибиотиков, рекомендованных для лечения ОНЦ (уровень доказательности V). Поэтому настоятельно не рекомендуется назначать фторхинолоны и цефалоспорины для лечения ОНЦ при условии отсутствия противопоказаний к назначению других препаратов (табл. 2). Также следует учитывать вероятность достижения конечных точек, значимых для пациентов (уменьшение выраженности симптомов, рецидивы, восходящие инфекции), и индивидуальный риск (разрыв ахиллова сухожилия при приеме фторхинолонов).

ОНП: стандартная группа

Пациенты с ОНП должны начать эффективное лечение антибиотиком

как можно раньше, потому что возможно (хотя и нечасто) повреждение почек; данный риск возрастает при увеличении продолжительности, тяжести и частоты таких инфекций. При выборе оптимального антибиотика следует учитывать уровень эрадикации, чувствительность, сопутствующий ущерб и специальные характеристики в отношении нежелательных явлений (уровень доказательности V; табл. 3). Поскольку распространенность ОНП гораздо ниже (0,16%), чем таковая ОНЦ, то сопутствующему ущербу можно уделять меньше внимания.

Предотвращение рецидива ИМП: стандартная группа

Перед инициацией длительного профилактического лечения с женщинами, страдающими рецидивирующими ИМП, следует подробно обсудить мероприятия по уменьшению возможных рисков (недостаточное употребление жидкости, переохлаждение, чрезмерная интимная гигиена; уровень доказательности Ib-A). Если превентивные меры были предприняты, но рецидивы ИМП сохраняются, то долгосрочной антибиотикопрофилактике должен предшествовать длительный пероральный прием лизата *E. coli* (OM-89) на протяжении 3 мес (уровень доказательности Ia-B). Следует рассмотреть целесообразность иммунопрофилактики посредством 3 парентеральных инъекций инактивированных специфических энтеробактерий с 1-недельным

Основные положения

При ИМП большое значение придается клинической диагностике заболевания. При помощи «Шкалы оценки симптомов острого цистита» (ACSS) ОНЦ может быть диагностирован с высокой степенью достоверности; основываясь на клинических критериях, можно оценить тяжесть клинической симптоматики, изменение состояния пациента в динамике и эффективность назначенного лечения.

При неосложненных ИМП с легкими/среднетяжелыми проявлениями симптоматическая терапия ибупрофеном является альтернативой антибиотикам.

ББУ не следует лечить. Только пациентам, перенесшим вмешательства на мочевыводящих путях, которые, вероятно, сопровождались повреждением слизистой оболочки, может назначаться терапия, поскольку ББУ повышает риск развития инфекции. Поэтому в таких случаях ББУ должна активно диагностироваться, а при ее обнаружении — лечиться.

При рецидивирующих ИМП рекомендуется проводить первичную профилактику без назначения антибиотиков.

Особое внимание в рекомендациях по лечению уделяется стратегии рационального использования антибиотиков. Широкое применение новых рекомендаций врачами всех специальностей, занимающихся лечением ИМП, необходимо для обеспечения дальновидной политики по назначению антибиотиков, а также улучшения стандартов лечения.

интервалом (уровень доказательности Ib-C); альтернативным вариантом являются различные фитотерапевтические препараты (уровень доказательности Ib-C). Если частота рецидивов остается достаточно высокой, констатирована неэффективность модификации образа жизни и неантибактериальной профилактики, то следует рекомендовать длительную антибиотикопрофилактику на протяжении 3-6 мес (уровень доказательности IV-B; табл. 4). При наличии взаимосвязи с половым актом следует прибегнуть к посткоитальной профилактике посредством однократного приема антибиотика вместо длительного применения антимикробных препаратов (уровень доказательности Ib-B).

Выводы

Высокая распространенность неосложненных внебольничных ИМП у взрослых и их лечение при помощи антибактериальных препаратов оказывает значительное селекционное давление на патогенные бактерии, а также сопутствующую флору, что существенно влияет на повышение распространения антибиотикорезистентных бактерий в популяции. Взвешенное назначение антибиотиков в соответствии с приведенными показаниями чрезвычайно важно для сохранения эффективности антибиотикотерапии. Рекомендации по лечению сформулированы с учетом стратегии рационального использования антибактериальных препаратов. Всем специалистам, сталкивающимся с лечением ИМП, следует активно использовать доказательства и рекомендации, представленные в обновленном руководстве, для улучшения стандартов лечения и обеспечения дальновидной политики в отношении применения антибиотиков.

Статья печатается в сокращении.

Kranz J. et al. Clinical practice guideline: Uncomplicated bacterial community acquired urinary tract infection in adults—epidemiology, diagnosis, treatment, and prevention. Dtsch Arztebl Int 2017; 114: 866-73. DOI: 10.3238/arztebl.2017.0866

Перевела с англ. Татьяна Можина



Таблица 4. Длительная антибиотикопрофилактика рецидивирующих ИМП					
Препарат	Дозировка	Ожидаемая частота ИМП у одного пациента в год	Чувствительность	Сопутствующий ущерб	Безопасность / нежелательные явления
Непрерывная длительная профилактика					
Триметоприм/сульфаметоксазол	40/200 мг 1 р/сут	0-0,2	+(+)	++	++
	40/200 мг 3 р/нед	0,1	+(+)	++	++
Триметоприм	100 мг 1 р/сут	0-1,5	+(+)	++	+++
Нитрофурантоин	50 мг 1 р/сут	0-0,6	+++	+++	++
	100 мг 1 р/сут	0-0,7	+++	+++	++
Цефаклор	250 мг 1 р/сут	0	Нет данных	+	+++
	125 мг 1 р/сут	0,1		+	+++
Норфлоксацин	200 мг 1 р/сут	0	++	+	++
Ципрофлоксацин	125 мг 1 р/сут	0	++	+	++
Фосфомицина триметамол	3 г каждые 10 дней	0,14	+++	+++	+++
Посткоитальная однократная профилактика					
Триметоприм/сульфаметоксазол	40/200 мг	0,3	+(+)	++	++
	80/200 мг	0	+(+)	++	++
Нитрофурантоин	50 мг	0,1	+++	+++	++
	100 мг	0,1	+++	+++	++
Цефалексин	250 мг	0	Нет данных	+	+++
	125 мг	0		+	+++
Норфлоксацин	200 мг	0	++	+	++
Офлоксацин	100 мг	0,03	++	+	++



Везомні

соліфенацин/тамсулозин

ПОДВІЙНА СИЛА В ОДНІЙ ТАБЛЕТЦІ*



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

ІНСТРУКЦІЯ для медичного застосування лікарського засобу ВЕЗОМНІ(VESOMNI)

Склад: діючі речовини: соліфенацину суцукнат, тамсулозину гідрохлорид; 1 таблетка містить соліфенацину суцукнату 6 мг, що відповідає 4,5 мг соліфенацину, та тамсулозину гідрохлориду 0,4 мг, що відповідає 0,37 мг тамсулозину; *допоміжні речовини:* маніт (Е 421), мальтоза, макрогол 7000000, макрогол 8000, магнію стеарат (Е 470b), Opadry Red 03F45072*. * макрогол 8000, гіпромелоза (Е 464), заліза оксид червоний (Е 172), вода очищена (в готовому препараті відсутня). **Лікарська форма.** Таблетки з модифікованим вивільненням. **Основні фізико-хімічні властивості:** таблетки округлої форми, вкриті плівковою оболонкою червоного кольору, з тисненням маркуванням «6/0,4». **Клінічні характеристики. Показання.** Лікування симптомів наповнення сечового міхура (імперативні позиви до сечовипускання, більш часте сечовипускання) від середнього до важкого ступеня і симптомів спорожнення сечового міхура (обструктивних симптомів), пов'язаних з доброякісною гіперплазією передміхурової залози (ДГПЗ) у чоловіків, у яких неефективна монотерапія. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до діючих речовин або до будь-якої з допоміжних речовин. Гемодіаліз. Тяжка печінкова недостатність. Тяжка ниркова недостатність, при якій застосовують потужні інгібітори цитохрому Р450 (СYP) 3А4, наприклад кетоназол. Помірні порушення функції печінки, при яких також застосовують потужні інгібітори СYP3А4, наприклад кетоназол. Тяжкі шлунково-кишкові захворювання (включаючи токсичний мегаколон), міастенія гравіс або закритокутова глаукома та наявність ризиків розвитку цих захворювань. Наявність в анамнезі ортостатичної гіпотензії. **Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.** **Взаємодія з інгібіторами СYP3А4 і СYP2D6.** Одночасне застосування соліфенацину з кетоназолом (потужний інгібітор СYP3А4) у дозі 200 мг/добу призводило до 1,4 - і 2,0 кратного підвищення С_{max} та АUC соліфенацину, тоді як прийом кетоназолу у дозі 400 мг/добу призводив до 1,5 - і 2,8 кратного підвищення С_{max} і АUC соліфенацину. При одночасному застосуванні тамсулозину з кетоназолом (потужний інгібітор СYP3А4 (по 400 мг кожні 6 годин) відмічалось 1,44 кратне підвищення АUC тамсулозину, тоді як С_{max} суттєво не змінювалось. Лікарський засіб Везомні можна застосовувати одночасно із слабкими інгібіторами СYP3А4. Одночасне застосування тамсулозину із пароксетином, потужним інгібітором СYP2D6 (по 20 мг на добу) призводило до 1,3 та 1,6 кратного підвищення С_{max} та АUC тамсулозину відповідно. Лікарський засіб Везомні можна застосовувати одночасно із інгібіторами СYP2D6. Вплив ферментів індукції на фармакокінетичні властивості соліфенацину та тамсулозину не вивчався. Оскільки соліфенацин і тамсулозин метаболізуються за участю СYP3А4, можливі фармакокінетичні взаємодії з індукторами СYP3А4 (наприклад рифампіцином), які можуть зменшувати концентрації соліфенацину та тамсулозину в плазмі крові. **Інші взаємодії.** **Соліфенацин.** Соліфенацин може зменшувати вплив лікарських засобів, які стимулюють моторику шлунково-кишкового тракту, таких як метоклопрамід і цизаприд. У дослідженнях соліфенацину *in vitro* відмічалось, що соліфенацин в терапевтичних концентраціях не пригнічує СYP1А1/2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 або 3А4, тому не очікується ніяких взаємодій між соліфенацином і лікарськими засобами, які метаболізуються за участю цих СYP ферментів. Прийом соліфенацину не змінює фармакокінетику R-варфарину або S-варфарину або їх вплив на протромбінний час. Було показано, що прийом соліфенацину практично не впливає на фармакокінетику дигоксину. **Тамсулозин.** Одночасне застосування тамсулозину з іншими тамсулозином і лікарськими засобами, що метаболізуються за участю даних СYP ферментів. Відсутні випадки взаємодії тамсулозину при одночасному застосуванні з атенололом, еналаприлом або тефедіном. **Особливості застосування.** Лікарський засіб Везомні слід застосовувати з обережністю у пацієнтів з тяжкою нирковою недостатністю, ризиком розвитку затримки сечі, шлунково-кишковими обструктивними розладами; ризиком розвитку зниження моторики шлунково-кишкового тракту, з грижею стравохідного отвору діафрагми/шлунково-стравохідному рефлюксі та/або одночасному прийомі лікарських засобів, які можуть спричинити або загострити розвиток езофагіту (наприклад бісфосфонати), при вегетативній нейропатії. До початку лікування лікарським засобом Везомні потрібно оцінити інші можливі причини частого сечовипускання (серцева недостатність або захворювання нирок). У разі наявності інфекції сечових шляхів, необхідно призначити відповідне антибактеріальне лікування. У пацієнтів з факторами ризику розвитку подовження інтервалу QT, такими як раніше встановлений синдром подовженого QT і гіпокаліємія, при лікуванні соліфенацином суцукнатом відмічалось подовження інтервалу QT та тріпотіння/мерехтіння шлуночків серця (*torsade de pointes*). У деяких пацієнтів, що застосовували соліфенацину суцукнат та тамсулозин, повідомлялося про набряк Квінке з обструкцією дихальних шляхів. У разі виникнення набряку Квінке, застосування лікарського засобу Везомні необхідно припинити і більше не приймати препарат. Потрібно вжити відповідних заходів та призначити необхідне лікування. У деяких пацієнтів, які отримували соліфенацину суцукнат, повідомлялося про анафілактичні реакції. У разі виникнення анафілактичних реакцій прийом лікарського засобу Везомні слід припинити і вжити відповідних заходів та призначити необхідне лікування. А при застосуванні інших лікарських засобів Везомні слід застосовувати з обережністю при одночасному прийомі з помірними і потужними інгібіторами СYP3А4 (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»), і його не слід призначати в комбінації з потужними інгібіторами СYP3А4, наприклад з кетоназолом, в пацієнтів з наявністю фенотипу зі зниженим рівнем СYP2D6 або в пацієнтів, які приймають потужні інгібітори СYP2D6, наприклад пароксетин. **Застосування у період вагітності або годування груддю.** Везомні не показаний для застосування жінками. **Фертильність.** Не оцінювався вплив лікарського засобу Везомні на фертильність. Дослідження соліфенацину або тамсулозину на тваринах не показують шкідливого впливу на фертильність і ранній ембріональний розвиток. **Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами.** Не проводилось жодних досліджень про вплив лікарського засобу Везомні на здатність керувати автомобілем або працювати з іншими механізмами. Проте пацієнтів слід проінформувати про можливість виникнення таких реакцій, як запаморочення, помутиння зору, втома та нечасто про підвищену сонливість, що може негативно вплинути на здатність керувати автомобілем або працювати з іншими механізмами (див. розділ «Побічні реакції»). **Спосіб застосування та дози. Дорослі чоловіки, включаючи чоловіків літнього віку.** Приймають всерединувнутрішньо 1 таблетку лікарського засобу Везомні (6 мг/0,4 мг) 1 раз на день незалежно від прийому їжі. Максимальна добова доза лікарського засобу Везомні становить 1 таблетку (6 мг/0,4 мг). Таблетки необхідно приймати цілими, не розжовувати та не подрібнювати. **Пацієнти з нирковою недостатністю.** Вплив ниркової недостатності на фармакокінетику препарату Везомні не вивчався. Проте добре вивчений вплив на фармакокінетику окремих діючих речовин препарату (див. розділ «Фармакокінетичні властивості»). Лікарський засіб Везомні можна призначати пацієнтам з легкою та помірною нирковою недостатністю (кліренс креатиніну > 30 мл/хв). Пацієнтам з тяжкою нирковою недостатністю (кліренс креатиніну ≤ 30 мл/хв) застосовувати препарат з обережністю і не перевищувати максимальну добову дозу. **Пацієнти з порушенням функції печінки.** Вплив печінкової недостатності на фармакокінетику Везомні не вивчався. Проте добре вивчений вплив на фармакокінетику окремих діючих речовин препарату (див. розділ «Фармакокінетичні властивості»). Везомні можна призначати пацієнтам з легкою печінковою недостатністю (оцінка за Чайлд-П'ю ≤ 7). Пацієнтам з помірною печінковою недостатністю (оцінка за Чайлд - П'ю 7-9) слід застосовувати препарат з обережністю і не перевищувати максимальну добову дозу. Для пацієнтів з тяжкою печінковою недостатністю (оцінка за Чайлд - П'ю > 9) застосування лікарського засобу Везомні протипоказано. **Помірні і потужні інгібітори цитохрому Р450 3А4.** Везомні слід застосовувати з обережністю пацієнтам, які одночасно отримують лікування помірними або потужними інгібіторами СYP3А4 (такими як верапаміл, кетоназол, ритонавір, нелфінавір, ітраконазол). **Діти.** Препарат не призначен для застосування дітям (віком до 18 років). **Побічні реакції.** Лікарський засіб Везомні може спричинити антихолінергічні побічні реакції легкого та середнього ступеня тяжкості. Найчастішими побічними реакціями були сухість у роті (9,5%), запор (3,2%) та диспепсія (включаючи біль в животі, 2,4%). Часто відмічалися інші побічні реакції такі, як запаморочення (включаючи головокружіння, 1,4%), затумення зору (1,2%), втома (1,2%) і порушення еякуляції (включаючи ретроградну еякуляцію, 1,5%). Найсерйознішою побічною реакцією на препарат, яка спостерігалася під час лікування Везомні при проведенні клінічних досліджень була гостра затримка сечовипускання (0,3%, нечасто). Частота побічних реакцій визначається таким чином: дуже часто (≥1/10); часто (≥1/100 до <1/10); нечасто (≥1/1000 до <1/100); рідко (≥ 1/10000 до <1/1000); дуже рідко (<1/10000), невідомо (не можна оцінити на основі наявних даних). **Безпека при застосуванні лікарського засобу Везомні при тривалому застосуванні.** Профіль побічних реакцій, які спостерігались при лікуванні тривалістю до 1 року, був близький до зареєстрованих реакцій, що відмічались під час проведення 12-тижневого дослідження. **Опис вибраних побічних реакцій.** Інформація щодо затримки сечі надано в розділі «Особливості застосування» інструкції для медичного застосування. **Пацієнти літнього віку.** Лікарський засіб Везомні показаний для лікування симптомів наповнення сечового міхура (імперативні позиви до сечовипускання, почастішення сечовипускання) від середнього ступеня тяжкості до важкого ступеня і симптомів спорожнення сечового міхура (обструктивних симптомів), пов'язаних з доброякісною гіперплазією передміхурової залози (ДГПЗ), що спостерігається у пацієнтів літнього віку. Клінічні дослідження проводилися у пацієнтів від 45 до 91 року, в середньому у віці 65 років. Побічні реакції у пацієнтів літнього віку подібні до реакцій у популяції молодшого віку. **Виробник.** Астеллас Фарма Юроп Б.В. **Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності.** Хогемат 2, 7942 ДЖ Менпел, Нідерланди. **Відпуску.** За рецептом. **Виробник.** Астеллас Фарма Юроп Б.В. **Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності.** Хогемат 2, 7942 ДЖ Менпел, Нідерланди. **Дата останнього перегляду** – 30.04.2015. У випадку виникнення побічних ефектів просимо направляти інформацію до представництва Астеллас Фарма Юроп Б. В. на адресу 04050, м. Київ, вул. Пимоненка, 13, корп. 7-В, офіс 41, тел. 044-490-68-25, факс: 044-490-68-26.

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

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

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

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

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

Всемирный день борьбы против рака

Всемирный день борьбы против рака (World Cancer Day) ежегодно отмечается 4 февраля. Он был учрежден Международным противораковым союзом (UICC) в 2005 г. с целью привлечь внимание общественности к этой глобальной проблеме. Всемирный день борьбы против рака – это еще одна возможность повысить осведомленность населения и медицинских работников в вопросах профилактики и раннего выявления онкологических заболеваний, в том числе при тесном содействии СМИ. В этом году он проходит под девизом «Мы можем. Я могу», т. е. каждый из нас как совместно с другими людьми, так и индивидуально может внести свой вклад в снижение глобального бремени этого заболевания. Объединение усилий играет важную роль и открывает новые возможности в развитии онкологии [1].

Онкология – одна из наиболее изучаемых областей науки. Ежедневно делаются сотни открытий, способных приблизить человечество к успешному лечению этого заболевания. Поскольку в число приоритетных задач входят профилактика и раннее выявление онкологических заболеваний, ученые всего мира активно изучают возможности скрининга, а также предотвращения опухолевой трансформации, в чем достигнуты определенные успехи. Развитие таких технологий, как машинное обучение и искусственный интеллект, существенно расширило возможности науки.

В 2017 г. завершился проект «Атлас ракового генома», целью которого была систематизация данных о генетических мутациях, приводящих к возникновению рака. Данный проект является результатом совместной работы Национального института рака и Института исследований генома человека (США).

Систематизация данных с помощью секвенирования и методов биоинформатики позволила создать многомерную карту ключевых геномных изменений для 33 типов злокачественных новообразований. Образцы, полученные более чем

от 11 000 пациентов, были исследованы на наличие геномных и молекулярных особенностей опухолевых и соответствующих нормальных тканей (рис. 1).

В ходе масштабной работы было проведено описание геномов, секвенирование, а также анализ полученных данных. Полученный массив информации проходил через специальные центры, где проводился анализ данных и разрабатывались инструменты для их визуализации.

Упомянутый проект сыграл большую роль в развитии современных представлений о биологии онкологических заболеваний, а также стал основой для дальнейших исследований в области ранней диагностики и лечения. В настоящее время любой желающий может ознакомиться с полученными данными на портале Genomics Data Commons [2].

Возможности скрининга онкологических заболеваний

Растущее понимание биологии злокачественных опухолей заставило ученых по-новому взглянуть на генетические мутации у людей с предрасположенностью к различным онкологическим заболеваниям. Знание того, что человек несет мутацию в гене восприимчивости к раку, может улучшить исходы благодаря регулярному скринингу или проведению профилактического оперативного вмешательства. Кроме того, выявление факторов восприимчивости к раку может помочь в выборе тактики лечения и предоставить информацию о планировании семьи.

В 10-15% случаев рак яичника связан с генетическими мутациями, которые передаются по наследству. Например, вероятность развития рака яичника составляет 36% для женщин с мутациями в гене *BRCA1* и 12% – в *BRCA2*. Для сравнения, в общей популяции женщин риск развития рака яичника на протяжении всей жизни составляет всего 1-2%.

У индивидуумов с синдромом Линча значительно повышен риск развития в молодом возрасте колоректального рака, а также злокачественных новообразований эндометрия, яичника, желудка, поджелудочной железы, мочевыводящих путей. Синдром вызван мутациями в генах *MLH1*, *MSH2*, *MSH6*, *PMS2* или *EPCAM*. Обычно при подозрении на наличие синдрома Линча тестирование направлено на выявление мутаций в этих пяти генах. Однако в половине случаев мутации в них отсутствуют, что предполагает наличие иных генетических изменений.

Чтобы решить эту проблему, исследователи оценили 25 генов предрасположенности к раку у 1260 человек, у которых предполагался синдром Линча. В 9% случаев присутствовала мутация в одном из 5 вышеперечисленных генов, в то же время у 6% выявлены мутации в других генах предрасположенности к раку. Это исследование показывает, что более обширное генетическое тестирование позволяет получить информацию, которая может быть упущена при ограниченном традиционном тестировании на синдром Линча [3].

Исследователи Онкологического центра им. Джонса Хопкинса разработали единый анализ крови, который позволяет определить на ранних стадиях наиболее распространенные типы рака и установить первичную локализацию опухоли. Тест CancerSEEK одновременно оценивает уровень восьми онкобелков, а также мутации генов в опухолевой ДНК, циркулирующей в плазме крови. Тест направлен на скрининг восьми распространенных типов злокачественных новообразований, для пяти из которых в настоящее время не разработаны скрининговые методы диагностики. Использование комбинации выбранных биомаркеров потенциально может изменить методику скрининга.

Циркулирующие опухолевые ДНК могут быть высокоспецифичными маркерами. Авторы стремились разработать надежный тест, позволяющий обнаружить по крайней мере одну мутацию в подавляющем большинстве случаев.

Изначально было изучено несколько сотен генов и 40 белковых маркеров. По результатам исследования была отобрана относительно небольшая группа высокоселективных маркеров: 16 генов и 8 белков. Разработчики настаивают на том, что этот молекулярный тест направлен исключительно на скрининг онкологических заболеваний и, следовательно, отличается от других молекулярных тестов, которые проводят анализ большого количества генов для определения терапевтических мишеней.



Среди 812 здоровых добровольцев тест дал только семь ложноположительных результатов, продемонстрировав специфичность >99%. В среднем чувствительность составляла 70% и варьировалась от 98% для рака яичника до 33% для рака молочной железы. В случае злокачественных новообразований яичника, печени, желудка, поджелудочной железы и пищевода, для которых скрининговые тесты еще не разработаны, чувствительность варьировалась в пределах 69-98%.

Новизна метода заключается в том, что выявление различных мутаций ДНК сочетается в нем с измерением уровня нескольких белков. Еще один новый аспект – применение машинного обучения – дает возможность точно определить местоположение опухоли у 83% пациентов. Этот тест представляет собой следующий шаг в изменении фокуса в сторону ранней диагностики заболеваний, что, по мнению исследователей, будет иметь решающее значение для снижения смертности от онкологических заболеваний в долгосрочной перспективе [4].

Исследователи из Великобритании обнаружили, что у пациентов с меланомой определение опухолевой ДНК в крови помогает спрогнозировать вероятность рецидива заболевания. Опубликованные в *Annals of Oncology* результаты позволяют выявить пациентов, которые в наибольшей степени подвержены риску рецидива, а также тех, кто способен извлечь наибольшую пользу от проведения иммунотерапии.

Исследователи Манчестерского института рака при содействии Фонда Christie NHS Foundation изучили образцы крови, взятые после операции у 161 пациента с меланомой II и III стадии. Затем они искали мутации в двух генах – *BRAF* и *NRAS*, которые встречаются в 70% случаев при меланоме. Пятилетняя выживаемость пациентов с мутацией в обоих генах составила 33%, тогда как выживаемость пациентов без мутации – 65%. Результаты также показали, что у пациентов с мутацией в обоих генах меланомой рецидивирует в течение года после операции гораздо чаще.

Исследования, подобные этому, показывают, что для некоторых видов рака решения могут зависеть от наличия опухолевой ДНК в крови. Если последующие исследования подтвердят эффективность подобного теста при выборе тактики лечения, это сыграет определенную роль в терапии распространенной меланомы [5].

Новые возможности в хирургии и интраоперационной диагностике

Одним из основных направлений лечения онкологических заболеваний остается хирургия. В мире активно используются и внедряются 3D-технологии для оптимизации хирургического процесса при технически сложных оперативных вмешательствах. 3D-модели опухоли и окружающей ее ткани в натуральную величину позволяют продумать ход операции до мельчайших деталей. Используя криогенику и технологии 3D-печати, команда исследователей придумала средство для создания структур мягких тканей, которые копируют мягкие органы, такие как человеческий мозг и легкие.

Процесс создания структур мягких тканей включает использование твердой двуокиси углерода (сухого льда) в качестве охлаждающего агента гидрогелевых чернил 3D-принтера (рис. 2). Механизм трехмерной печати остается прежним, но создаваемый объект, оттаивая, становится мягким, подобно тканям человеческого организма. При этом структуры не разрушаются под собственным весом, что очень важно, поскольку до сих пор эту проблему решить не удавалось.

Структуры мягких тканей, создаваемые при помощи новой технологии, соответствуют некоторым тканям человеческого тела, таким как мозг и легкие. Следовательно, эти структуры могут использоваться в качестве строительных лесов, т. е. как шаблоны для человеческих органов, нуждающихся в регенерации тканей.

Ученые утверждают, что путем посева пористых лесов с клетками поврежденные части тела могут легко восстановиться. Кроме того, отторжение тканей больше не будет проблемой, поскольку процедура не предполагает трансплантации.

Техника была проверена на коже человека, исследователи посеяли трехмерные печатные структуры с дермальными клетками фибробластов, и это привело к регенерации соединительной ткани кожи. Положительный результат



Рис. 1. Атлас ракового генома в цифрах

исследования позволит выявить и другие возможности этой технологии.

Перспективным является то, что трехмерные печатные структуры мягких тканей могут быть признаны эффективным методом восстановления нейронных клеток в головном и спинном мозге, а также других тканей. С другой стороны, копии определенных частей тела или целых органов могут быть использованы при обучении хирургов [6].

Роботизированная хирургия активно используется во всем мире, позволяя интегрировать знания хирурга и высокоточные технологии. Согласно результатам исследования, опубликованном в марте 2017 г., биосовместимая система 3D-навигации, работающая в ближнем инфракрасном диапазоне, способна улучшить классическую и роботизированную хирургию благодаря беспрепятственному 3D-отслеживанию повышенной точности. Применение этой системы в данный момент ограничено, но она продемонстрировала отслеживание тканей и хирургических инструментов с точностью до миллиметра в тестах ex-vivo, а также на первом автоматическом роботе (STAR) при наложении швов.

Работа 3D-навигационной системы осуществляется с помощью инфракрасных флуоресцентных (NIRF) маркеров, а также с использованием робототехнических средств. В ходе исследования сравнивалась ее точность со стандартными методами оптического слежения. На скорости 1 мм/с команда исследователей наблюдала точность в 1,61 мм, которая снижалась до 1,71 мм, когда маркеры были покрыты кровью и тканью.

Эта инновационная разработка позволит добиться более точного отслеживания инструментов и тканей в операционном поле [7].

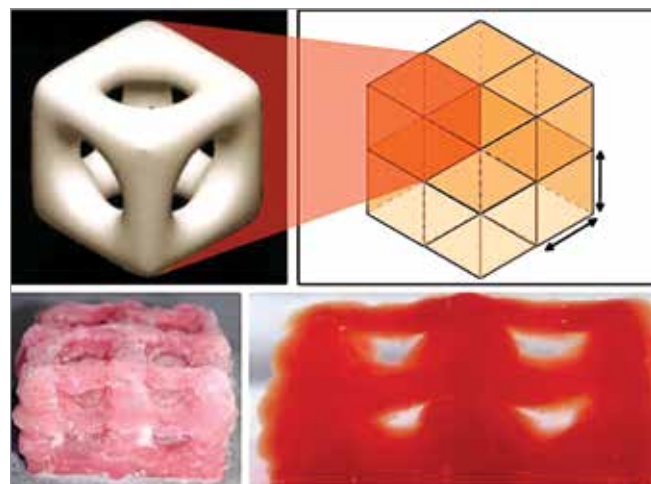


Рис. 2. 3D-технологии печати мягких тканей

Не секрет, что мини-инвазивная хирургия интенсивно развивается. Однако инструменты, используемые при таких операциях, не обеспечивают тактильной обратной связи, и хирург, работая на расстоянии, не способен адекватно оценить силу воздействия. Учредители SensOR Medical Laboratories из Торонто разработали инновационную чувствительную электрическую пленку Force Film, которая используется для покрытия хирургических инструментов и дает хирургам возможность чувствовать прикосновение.

В перспективе планируется привлекать искусственный интеллект для того, чтобы устройство могло распознавать вид оперативного вмешательства и использовать данные предыдущих операций о силе воздействия, а также пределах безопасности для определенных тканей, для корректировки ошибочных действий врача в режиме реального времени. Платформа SensOR призвана свести к минимуму число медицинских ошибок, связанных с мини-инвазивной хирургией, что потенциально сделает операцию более безопасной для миллионов пациентов [8].

Многообещающим направлением остается возможность быстрой интраоперационной диагностики злокачественных клеток. Новая интегрированная система биопсии, механизм которой основан на спектроскопии спонтанного комбинационного рассеяния света (известного также как эффект Рамана), позволит получить данные о раке *in situ*. Высоковольтная рамановская спектроскопия обладает чувствительностью и специфичностью 80 и 90% соответственно, хорошо себя показала даже при количестве раковых клеток *in situ* >60% (рис. 3) [9].

Другое устройство анализирует дым, который выделяется во время того, как коагуляционный нож разрезает или прижигает ткань, и сразу же определяет, есть в удаляемой ткани опухолевые клетки или нет.

Используя масс-спектрометрию для определения состава ткани, превращающейся в аэрозоль, химик Zoltan Takats совместно с коллегами из Имперского колледжа в Лондоне и других учреждений обнаружил, что можно за считанные секунды определить, является ли ткань злокачественной. Липиды в выделяемом дыме при горении различных типов тканей имеют характерные признаки.

Исследователи назвали разработку «умный скальпель», или iKnife. До сих пор хирурги были вынуждены делать перерывы во время операции, чтобы дожидаться от лаборатории результатов патогистологического исследования. На это уходило длительное время. Теперь хирург с iKnife может почти мгновенно узнать, с какой тканью он имеет дело, и сразу принимать решение по поводу дальнейших действий.

Стремясь показать, как работает технология iKnife, команда хирургов проанализировала несколько тысяч образцов злокачественных и нормальных тканей, взятых у 302 пациентов, и создала базу данных по их характерным признакам. Затем умные скальпели раздали хирургам, которые зафиксировали данные по дыму в ходе 91 операции. Изучив характерные признаки, исследователи обнаружили, что могут определить разницу между больными и здоровыми тканями, а также между различными типами рака.

Образцы также анализировали с использованием традиционных методов выявления патологии, и оказалось, что iKnife показал правильные результаты со стопроцентной точностью.

iKnife может оказаться полезным для хирургов, которые чаще используют режущий и прижигающий инструмент, например, при проведении операций на молочной железе [10].

Реабилитация пациентов

Пациенты, перенесшие онкологическое заболевание, часто страдают от хронической усталости, и ученые предполагают, что воздействие яркого белого света даст возможность восстановить у них режим сна и бодрствования. В ходе одного из исследований в течение месяца 44 перенесших рак человека каждое утро 30 минут пребывали вблизи световой коробки. Пациенты были случайным образом разделены на группы, в одной из которых терапия проводилась с использованием яркого белого света, во второй – тусклого красного.

Более чем у половины участников исследования эффективность сна была снижена. Через месяц световой терапии у 86% представителей первой группы эффективность сна нормализовалась, в то время как у 79% людей во второй группе она по-прежнему оставалась низкой. По мнению авторов исследования, яркий белый свет помогает перенастроить биологические часы и восстановить циркадный ритм, при котором организм отдыхает ночью и бодрствует в течение дня.

Пациенты, которые большую часть дня находятся в помещении, могут не получать достаточно яркого света для того, чтобы синхронизировать биологические ритмы. Учитывая, что световое воздействие снаружи обычно намного ярче, чем в помещении, добавление искусственного яркого света в утренние часы поможет уменьшить усталость и улучшить качество сна.

Через три недели по окончании исследования участвовавших в нем пациентов снова подвергли контролю, по результатам которого выяснилось, что качество сна в первой группе существенно снизилось. Это говорит о том, что для стойкого эффекта может потребоваться постоянная терапия.

Предполагается, что механизмы, лежащие в основе нарушений сна, во многом схожи. Таким образом, световая терапия может проводиться при многих типах рака. Пациенты, не имеющие доступа к световой коробке, могут получить аналогичный эффект путем длительного пребывания на улице в дневное время и поддержания максимально яркого освещения в помещении по утрам [11].

Потенциал виртуальной реальности уже давно изучается в качестве обезболивающего во время медицинских процедур, а также у пациентов с хронической болью. Виртуальная реальность представляет собой захватывающую искусственную среду. Согласно последним исследованиям, она способна облегчить боль, а также снизить беспокойство пациентов. Spiegel и соавт. в Медицинском центре Cedars-Sinai изучали эту технологию и пришли к выводу, что она снижает выраженность болевых ощущений.

Группа ученых провела исследование, результаты которого были опубликованы в 2017 г. В нем приняли участие 100 пациентов, страдающих от желудочно-кишечной, сердечной, неврологической и послеоперационной боли. Пятнадцать пациентов пересматривали 15-минутное видео с элементами природы (горы и пр.) в сопровождении успокаивающей музыки. Другие 50 пациентов использовали очки виртуальной реальности в ходе 15-минутной анимированной игры под названием Pain ReliefVR, которая была специально разработана для лечения пациентов с ограниченной подвижностью. Исследование показало, что у наблюдавших за природой пациентов отмечалось 13%-ное снижение болевых ощущений при оценке по визуально-аналоговой шкале, в то время как у тех, кто использовал очки виртуальной реальности, выраженность боли снижалась на 24%. Таким образом, дополнительные методы управления болью, такие как виртуальная реальность, имеют большие перспективы для сокращения применения опиоидов в клинической практике [12].

Искусственный интеллект — новые возможности в онкологии

На сегодняшний день благодаря техническим достижениям исследования в области рака предоставляют информацию невероятно быстрыми темпами, бросая вызов даже наиболее компетентным врачам, использующим новейшие данные для значительного улучшения ухода за пациентами. Примером является последняя информация о геноме рака: обнаружены миллионы молекулярных изменений, которые влияют на рост опухолевых клеток, а также могут отвечать за резистентность к терапии.

Было подсчитано, что врач должен читать 29 часов в течение рабочего дня, чтобы оставаться в курсе новых медицинских исследований. Кроме того, каждый год количество медицинской литературы увеличивается за счет удвоения

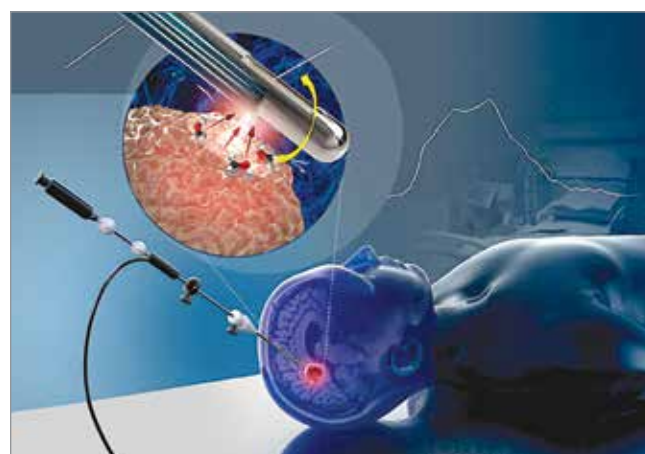


Рис. 3. Зонд Рамана для быстрой интраоперационной диагностики

объема информации. Это приводит к длительным поискам нужных данных, причем не всегда успешным. Соответственно, должен быть способ интегрировать имеющиеся знания, чтобы предоставить пациентам наилучшую помощь.

Одно из таких решений появилось в 1956 г. благодаря разработке технологии искусственного интеллекта. Одним из ведущих представителей когнитивных технологий является суперкомпьютер Watson компании IBM, который способен к «размышлению» и обработке огромного объема литературы, доступной для научного сообщества. Такая технология поможет установить связь между всеми данными, необходимыми для ответа на сложные медицинские вопросы в очень короткие сроки. Кроме того, такая система может обрабатывать всю опубликованную научную информацию, начиная с клинических данных каждого отдельного пациента и заканчивая основанным на доказательствах персонализированным лечением. К примеру, Watson for Genomics ежемесячно перерабатывает данные около 10 000 научных статей и 100 новых клинических исследований.

По одному из сценариев, клиницист может тренировать Watson for Oncology, предоставляя информацию о характеристиках опухоли, сопутствующих заболеваниях и добавляя любые конкретные пожелания от пациента. Основываясь на этой информации, а также на данных любых национальных и международных руководств, когнитивный компьютер сможет составить список возможных терапевтических опций. Кроме того, можно будет адаптировать предложения к определенным ограничениям. Так, в некоторых странах может потребоваться от 4 мес до 2 лет для поступления нового медицинского препарата на фармацевтический рынок, и компьютер будет учитывать это. Наконец, такая технология способна также оценить критерии включения того или иного пациента в возможные клинические исследования или его исключения из них и найти соответствующий список исследований, в которых пациент может участвовать.

Эти и многие другие возможности стали реальными благодаря сотрудничеству между исследователями компании IBM и онкологическим центром Memorial Sloan-Kettering, которые также обучили Watson тому, как принимать решение при проведении консилиума врачей. На конференции в Сан-Антонио в 2016 г. были представлены результаты двойного слепого исследования с участием 638 пациентов, в котором сравнивались решения, принятые группой врачей в Манипальском онкологическом центре (Индия), и результаты, полученные при обработке информации платформой Watson. Невероятно, но 90% рекомендаций, предложенных Watson, согласуются с рекомендациями консилиума врачей.

Это открывает новые возможности для крупных онкологических центров, где из-за ограничений во времени вопросы о лечении не могут быть вынесены на общее обсуждение. Исследователи из Индии, тестируя Watson, отметили, что работа с этой платформой была несложной. Проанализировав примерно за 40 с все клинические данные, результаты лабораторных исследований и комментарии врачей, Watson предоставил предложения о тактике лечения, а также научное обоснование для каждого из них.

Несколько онкологических центров, преимущественно в США, уже работают с этими платформами и совершенствуют возможности таких когнитивных компьютеров. Действительно, Watson развивается с невероятной скоростью, в частности в направлении проекта генома онкологических заболеваний. Партнерство Массачусетского технологического института, Гарвардского университета и компании IBM позволит провести полный анализ генома рака пациента при помощи компьютера, и в дальнейшем все данные будут обработаны для создания наилучших вариантов лечения. Невероятный потенциал этих технологий заключается в том, что они могут дополнительно самообучаться и совершенствоваться по мере поступления новых данных [13].

Watson можно применять и в других направлениях, в том числе в радиологии, где он будет обрабатывать данные тысячи радиологических снимков и обнаруживать те, что содержат информацию о патологии. Более того, Watson в дальнейшем сможет выявлять опухолевые клетки в гистологических образцах. Искусственный интеллект позволит уменьшить нагрузку на врачей в рутинной работе и высвободит им время для работы с пациентами и проведения исследований [14].

Список литературы находится в редакции.

Подготовила Екатерина Марушко

Применение препарата Канефрон® Н при мочекаменной болезни

Мочекаменная болезнь (МКБ) – болезнь обмена веществ, вызванная различными эндогенными и/или экзогенными причинами, нередко носящая наследственный характер, характеризующаяся образованием камней в мочевыводящей системе. Минувшие три десятилетия ознаменовались значительными шагами в развитии диагностики и лечения МКБ. Выявлены и изучены многочисленные факторы риска данного заболевания. В клиническую практику внедрены высокотехнологичные, высокоэффективные и в то же время малоинвазивные методы дезинтеграции камней.

С появлением мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ) определение числа и локализации камней не представляет трудностей вне зависимости от их химического и фазового состава [1, 2]. Однако поток пациентов, страдающих МКБ, не становится меньше. Причина этого, казалось бы, парадоксального явления достаточно проста – отсутствие преемственности между стационарной и амбулаторной урологическими службами, а также четких и эффективных рекомендаций по профилактике рецидивного камнеобразования [4].

МКБ довольно широко распространена, и во многих странах мира отмечена тенденция к росту заболеваемости населения. Вероятнее всего, это связано с изменением питания, малоподвижным образом жизни, воздействием разнообразных неблагоприятных экологических факторов. По встречаемости среди урологических болезней нефролитиаз занимает 2-е место после инфекций мочевых путей. МКБ выявляется в любом возрасте, наиболее часто – в трудоспособном (20-55 лет), однако может встречаться и у детей.

Несмотря на большую вариацию выявляемых компонентов мочевых камней, по химическому составу все они объединены в три основные группы:

- уратные (камни, состоящие из солей мочевой кислоты);
- кальций-оксалатные;
- фосфатные.

Камни при МКБ могут локализоваться во всех отделах мочевыделительной системы: в чашечках и лоханках почек, мочеточниках, мочевом пузыре и мочеиспускательном канале. Чаще заболевание носит односторонний характер, однако возможно появление камней с обеих сторон. Камни в почках или мочевых путях могут быть единичными и множественными. Размеры камней также могут варьировать от 1 мм до нескольких сантиметров. Примерно у 30% больных камни образуются повторно, и болезнь принимает рецидивирующий характер.

В настоящее время причина образования камней до конца не установлена. МКБ может развиваться вследствие наследственной предрасположенности. Однако важную роль играют дополнительные факторы – климатические и географические условия места проживания человека, особенности питания, некоторые заболевания желудочно-кишечного тракта и мочеполовой системы.

Развитию МКБ может способствовать комплекс внешних и внутренних причин:

- внешние – особенности питания, физико-химические свойства воды, вредные условия труда, малоподвижный образ жизни, недостаток в пище витамина А и витаминов группы В, применение некоторых лекарств (сульфаниламиды), избыточное употребление аскорбиновой кислоты – витамина С;
- внутренние – аномалии развития почек и мочевых путей, инфекции мочевых путей, дефицит какого-либо из ферментов, приводящий к нарушению нормального обмена веществ, заболевания желудочно-кишечного тракта, длительное состояние неподвижности (иммобилизация при переломах).

Боль – наиболее частое проявление МКБ. Она может быть постоянной или интермиттирующей,

тупой либо острой. Локализация и иррадиация боли зависят от местонахождения и размера камня. Большие камни лоханки и коралловидные камни почки малоподвижны и вызывают тупую боль, чаще постоянную, в поясничной области. Для МКБ характерна связь болей с движением, тряской ездой, тяжелой физической нагрузкой. Для небольших камней наиболее характерны приступы почечной колики, что связано с их миграцией и резким нарушением оттока мочи из чашечек и/или лоханки. Боли из поясничной области часто иррадиируют по ходу мочеточника, в подвздошную область. При продвижении камня в нижнюю треть мочеточника меняется иррадиация болей: они начинают распространяться ниже, в паховую область, в яичко, головку полового члена у мужчин и в половые губы у женщин. Появляются резкие позывы к мочеиспусканию и учащенное мочеиспускание.

Почечная колика, вызванная камнем, возникает внезапно после тряской езды, обильного приема жидкости, алкоголя, но иногда и на фоне полного благополучия. Больные беспрерывно меняют положение, нередко стонут и даже вскрикивают. Такое характерное поведение больного часто позволяет установить диагноз «на расстоянии». Боли продолжаются иногда по несколько часов и даже дней, периодически стихая. Причиной почечной колики является внезапное прекращение оттока мочи из чашечек и/или лоханки, вызванное окклюзией верхних мочевых путей камнем. Нарушение оттока мочи приводит к переполнению и перерастяжению чашечек и/или лоханки мочой, повышению внутрилоханочного давления, что, в свою очередь, вызывает раздражение рецепторов чувствительных нервов ворот и фиброзной капсулы почки. Боль возникает и нарастает вследствие нарушения микроциркуляции в почке и развивающейся гипоксии почечной ткани и нервных сплетений, иннервирующих почку. Достаточно часто приступ почечной колики может сопровождаться ознобом, повышением температуры тела, лейкоцитозом, что обусловлено пиеловенозным и пиелотубулярным рефлюксом. Зачастую одновременно с почечной коликой у больных появляются тошнота, рвота, метеоризм, напряжение мышц брюшной стенки, рефлекторный парез кишечника, симулирующие картину острого живота.

Отхождение камня можно считать патогномичным признаком МКБ. Как правило, небольшие камни (до 0,5–0,6 см) способны к самостоятельному отхождению, однако при снижении тонуса и уродинамики верхних мочевых путей (аномалии развития, стриктуры, девиации и т. д.) отхождение камня может быть затруднено или становится невозможным. В диагностике МКБ используют лабораторные и визуализирующие методы исследования.

Лабораторные методы исследования включают в себя:

- клинический анализ крови;
- биохимический анализ крови (определение уровня калия, кальция, креатинина, мочевины, мочевой кислоты, натрия, неорганического фосфора в сыворотке крови);
- общий анализ мочи;
- биохимический анализ мочи (определение уровня калия, кальция, мочевой кислоты, натрия, оксалатов);

• рН-метрию мочи утром, днем и вечером при обычном для данного пациента режиме и рационе питания в течение нескольких дней (при планируемом в дальнейшем литолизе);

- бактериологическое исследование мочи;
- пробу Реберга;
- анализ состава мочевых камней.

Все камни, отошедшие самостоятельно или удаленные тем или иным способом, должны быть подвергнуты химическому анализу, что дополнит данные о характере обменных нарушений и позволит выработать адекватную тактику медикаментозного воздействия с целью профилактики рецидива камнеобразования.

Из инструментальных методов обследования необходимые:

- УЗИ почек (оценивается расположение камня, его размеры, толщина паренхимы почки, состояние чашечно-лоханочной системы);
- обзорная рентгенография органов мочевой системы;
- экскреторная урография;
- радиоизотопное исследование функции почек;
- компьютерная томография.

При выявлении по данным лабораторного исследования следующей триады – гиперкальциемия, гипофосфатемия и гиперкальциурия – пациенту показано эндокринологическое обследование для исключения гиперпаратиреоза. При двухстороннем уролитиазе или быстро рецидивирующем камнеобразовании (в течение нескольких месяцев) в отсутствие указанного выше комплекса метаболических нарушений пациенту также показано эндокринологическое обследование для выяснения состояния паращитовидных желез.

В случае подозрения на почечный канальцевый ацидоз проводят пробу с хлористым аммонием.

Избавление от камня является основным этапом лечения пациента, страдающего МКБ. Появление в последние годы новых, высокотехнологичных методов лечения мочекаменной болезни, таких как дистанционная ударно-волновая литотрипсия (ДУВЛ), перкутанная и контактная литотрипсия, позволяет значительно уменьшить размеры камня, однако оставшиеся мелкие фрагменты конкремента должны отойти самостоятельно. В этой связи возрастает роль литокINETической терапии, призванной обеспечить эвакуацию мелких конкрементов из почек и верхних мочевых путей.

Кроме того, удаление камня лишь создает условия для улучшения уродинамики и терапии воспалительного процесса в мочевых путях, но не оказывает воздействия на метаболические процессы, происходящие в организме больного. Поэтому становится очевидной необходимостью проведения динамической послеоперационной метафилактики рецидива МКБ, которая в конечном итоге определяет эффективность лечения. Результат любого оперативного вмешательства может быть сведен на нет, если после выписки из стационара лечение и наблюдение за больным не продолжатся в течение длительного времени [4].

В качестве составляющей части литокINETической терапии и средства метафилактики хорошо зарекомендовал себя растительный препарат Канефрон® Н (Bionorica, Германия).

Канефрон® Н – комбинированный препарат, в состав которого входят золототысячник (Centaurium umbellatum), любисток (Levisticum officinale) и розмарин (Rosmarinus officinale). Входящие в состав препарата вещества оказывают антисептическое, спазмолитическое, противовоспалительное действие на органы мочевой системы, уменьшают проницаемость капилляров почек,

обладают диуретическим эффектом, улучшают функцию почек, потенцируют эффект антибактериальной терапии.

Различные виды действия Канефрона Н обусловлены входящими в его состав эфирными маслами, фенолкарболовыми кислотами, фталидами, горечами. Преимуществом препарата является сочетание противовоспалительного и противомикробного эффектов, что особенно ценно при наличии хронических воспалительных процессов в мочевых путях, сопровождающих в своем большинстве течение МКБ. Выделение органических фенолкарболовых кислот и их глюкуронидированных и сульфатированных метаболитов с мочой ведет к изменению показателя ее рН, что препятствует росту бактерий. Кроме того, Канефрон® Н усиливает выведение солей мочевой кислоты, и это действие лишь отчасти связано с мочегонным эффектом и довольно специфично. Усиление выведения мочевой кислоты препятствует выпадению в мочевых путях кристаллов, росту имеющихся и формированию новых конкрементов. Изменение рН мочи до 6,2-6,8 также препятствует уратному камнеобразованию. Общеизвестно, что необходимым условием поддержания солей в растворенном виде является концентрация водородных ионов, показателем которой является рН мочи. Нормальное значение рН=6,2-6,4 обеспечивает стабильное коллоидное состояние мочи.

По мнению многих авторов, среди причин, вызывающих нарушение почечных функций, важную роль играют врожденные или приобретенные ферментопатии, при которых происходит поражение дистальных и проксимальных канальцев (тубулопатии), врожденные пороки анатомического развития мочевых путей, приводящие к образованию и выделению неполноценной по своему составу мочи и играющие важную роль в камнеобразовании. Наиболее распространенными тубулопатиями, способствующими камнеобразованию, являются оксалурия, уратурия, цистинурия, аминоацидурия, галактоземия, фруктоземия. Фармакологически доказано действие Канефрона Н на тубулярный аппарат почки. Проведенные исследования четко показывают, что выделение белка с мочой из-за ранее перенесенных патологических процессов, повреждающих тубулярный аппарат, резко снижается. Вышеперечисленный комплекс фармакологических эффектов обуславливает широкое применение препарата Канефрон® Н в урологической практике.

В Урологической клинике ММА им. И.М. Сеченова имеется опыт применения Канефрона Н после ДУВЛ с целью ускорения отхождения осколков дезинтегрированного конкремента, а также для профилактики рецидивов МКБ [3, 5-7]. Было обследовано 79 пациентов с МКБ: часть из них была включена в группу Канефрона Н (основная группа) и часть – в контрольную группу. Группу Канефрона Н составили 45 пациентов (27 мужчин и 18 женщин) в возрасте от 29 до 55 лет. Длительность заболевания у большинства больных составляла в среднем 3-5 лет. При обследовании у всех пациентов были выявлены камни почек или мочеточников (табл. 1).

Контрольную группу составили 34 пациента (19 мужчин и 15 женщин) в возрасте от 34 до 62 лет. Длительность заболевания у большинства больных составляла в среднем 2-4 года. При обследовании у всех пациентов были выявлены камни в почках или мочеточниках (табл. 2).

Таблица 1. Локализация камней у больных из группы Канефрона Н (n=45)		
Локализация камней	Число больных	Средний размер камней, мм
Группа А: камни почек	22	7,4
Группа В: камни верхней трети мочеточника	7	3,2
Группа С: камни средней трети мочеточника	6	2,6
Группа D: камни нижней части мочеточника	10	2,1

При обследовании пациентов как основной, так и контрольной группы обращалось внимание на лейкоцитурию, значение рН мочи, суточный диурез.

В основной группе лейкоцитурия была выявлена у 29 (64,4%) больных, в контрольной группе – у 15 (44,1%) больных. Значение рН мочи в основной и контрольной группах в среднем составляло 5,7, суточный диурез – 1300 мл.

Всем пациентам была выполнена ДУВЛ. Пациентам основной группы в составе медикаментозной терапии назначался Канефрон® Н по 2 драже 3 раза в сутки. Пациентам контрольной группы проводилась спазмолитическая и противовоспалительная терапия без назначения Канефрона Н.

Критериями оценки эффективности препарата Канефрон® Н служили сроки отхождения дезинтегрированных конкрементов после ДУВЛ, снижение лейкоцитурии, увеличение суточного диуреза, нормализация рН мочи.

Отхождение дезинтегрированных конкрементов в течение первых 5 сут после ДУВЛ в группе А (n=22) произошло у 16 (72,7%) больных, тогда как в группе А1 (n=12) – у 4 (33,3%) пациентов. 2 пациентам из группы А и 3 пациентам из группы А1 потребовался повторный сеанс ДУВЛ.

Отхождение дезинтегрированных конкрементов в течение первых 5 сут после ДУВЛ в группе В (n=7) произошло у 5 (71,4%) больных, тогда как в группе В1 (n=8) – у 3 (37,5%) пациентов. 1 пациенту из группы В1 потребовался повторный сеанс ДУВЛ.

Отхождение дезинтегрированных конкрементов в течение первых 5 сут после ДУВЛ в группе С (n=6) произошло у 4 (66,6%) больных, тогда как в группе С1 (n=5) – у 2 (40%) пациентов.

Отхождение дезинтегрированных конкрементов в течение первых 5 сут после ДУВЛ в группе D (n=10) произошло у 9 (90%) больных, тогда как в группе D1 (n=9) – у 5 (55,5%) пациентов.

Таким образом, очевидно, что применение Канефрона Н в составе комплексной терапии после ДУВЛ ускоряет отхождение осколков конкрементов из мочевых путей независимо от уровня их исходной локализации. По-видимому, это обусловлено комплексным спазмолитическим и диуретическим эффектом препарата, а также его антимикробным и противовоспалительным действием, вследствие которого уменьшались воспалительные изменения слизистой оболочки мочевых путей.

Данную гипотезу подтверждает тот факт, что исчезновение лейкоцитурии на 7-е сутки в основной группе отмечено у 27 (93,1%) пациентов, тогда как в контрольной группе – всего у 7 (46,6%).

В группе Канефрона Н повышения количества лейкоцитов в контрольных анализах мочи не наблюдалось; уровень рН мочи поддерживался в диапазоне 6,2-6,8; суточный диурез увеличился до 2-2,5 л.

Признаков непереносимости, побочных эффектов и осложнений при приеме препарата Канефрон® Н не отмечено ни у одного пациента.

Таким образом, анализ проведенного исследования позволяет рассматривать препарат Канефрон® Н как эффективное и безопасное лекарственное средство для лечения больных с МКБ, включая пациентов, перенесших ДУВЛ.

В исследование эффективности применения Канефрона Н для метафилактики рецидивного камнеобразования были включены 2 группы –

Таблица 2. Локализация камней у больных из контрольной группы (n=34)		
Локализация камней	Число больных	Средний размер камней, мм
Группа А1: камни почек	12	8,1
Группа В1: камни верхней трети мочеточника	8	2,8
Группа С1: камни средней трети мочеточника	5	3,1
Группа D1: камни нижней части мочеточника	9	3,6

основная (n=35, 20 мужчин и 15 женщин) и контрольная (n=25, 15 мужчин и 10 женщин) в возрасте от 31 года до 68 лет после малоинвазивных оперативных вмешательств [4]. В каждой группе было сформировано по 4 подгруппы, в которые распределялись больные с различными изменениями в биохимическом анализе крови и суточном анализе мочи. Распределение больных по подгруппам представлено в таблице 3.

Таблица 3. Распределение больных по группам в зависимости от биохимических изменений в крови и моче			
Препарат	Биохимические изменения	Группы больных	
		Основная	Контрольная
1-я п/группа	Гиперкальциурия	13	4
2-я п/группа	Гиперурикурия	9	4
3-я п/группа	Гиперурикемия + Гиперкальциурия	8	4
4-я п/группа	рН>7, гиперфосфатурия	5	3

Всем больным проводилась специальная (медикаментозная) метафилактика МКБ в зависимости от выявленных метаболических изменений. Пациенты основной группы дополнительно принимали Канефрон® Н по 2 драже (50 капель) 3 р/сут не менее 3 месяцев. На фоне проведенной терапии выявлено снижение уровня кальция и мочевой кислоты в моче, стабилизация рН мочи на уровне 6,2-6,8; кроме того, отмечено уменьшение доз применяемых медикаментозных препаратов, стабилизация рН на требуемом уровне. Результаты контрольных анализов крови и мочи представлены в таблице 4.

Таблица 4. Результаты контрольных анализов крови и мочи после 3 мес метафилактики МКБ	
1-я группа	В моче снижение уровня Са до 50%, в сыворотке крови изменения уровня Са не отмечено
2-я группа	В моче снижение уровня мочевой кислоты с 0,6±0,42 до 0,36±0,07, рН повысился с 5,2±0,5 до 6,3±0,7
3-я группа	Нормализация уровня Са и мочевой кислоты в моче, стабилизация рН на уровне 6,2-6,8
4-я группа	Нормализация уровня Са и мочевой кислоты в моче, стабилизация рН на уровне 6,2-6,8

При продолжении приема Канефрона Н до 6 мес во всех группах рН и концентрация камнеобразующих веществ в моче сохранялись в пределах нормальных значений.

Таким образом, применение препарата Канефрон® Н имеет большие перспективы в комплексной динамической метафилактике МКБ. Препарат не только повышает эффективность первичной медикаментозной терапии, но и способствует достижению более длительной ремиссии заболевания.

Литература

- Аляев Ю.Г., Амосов А.В., Газимиев М.А. Ультразвуковые методы функциональной диагностики в урологической практике. – М.: Р. Валент, 2001.
- Аляев Ю.Г., Рапопорт Л.М., Руденко В.И., Григорьев Н.А. Мочекаменная болезнь. Актуальные вопросы диагностики и лечения.
- Амосов А.В. Растительный препарат Канефрон в урологической практике// Врач. – № 6. – 2000. – С. 36.
- Амосов А.В., Аляев Ю.Г., Саенко В.С. Растительный препарат Канефрон Н в послеоперационной метафилактике мочекаменной болезни.
- Калинина С.Н., Александров В.П., Тиктинский О.Л., Кореньков Д.Г. Канефрон в лечении больных мочекаменной болезнью после оперативных вмешательств: Материалы научных трудов VII Международного конгресса урологов. – Харьков, 1999. – С. 213-214.
- Калинина С.Н., Тиктинский О.Л., Александров В.П. и соавт. Лечение больных с мочекаменной болезнью (МКБ) Канефроном Н в комбинации с вобензином при ДЛТ // Материалы пленума правления Российского общества урологов, Сочи, 28-30 апреля 2003 г. – М., 2003. – С. 156-157.
- Пытель Ю.А., Амосов А.В. Растительный препарат Канефрон в урологической практике// Лечащий врач. – № 6. – 1999. – С. 38-39.

Стратегия рационального назначения антибактериальных препаратов: что мы должны и что мы можем

Стратегия рационального назначения антибиотиков (АБ) всегда считалась хорошей идеей. В настоящее время она рекомендуется Объединенным комитетом и Центром по обслуживанию программ медицинского страхования Medicare и Medicaid. Данная статья представляет собой обзор проблемы применения АБ в США и усилий, направленных на оптимизацию их использования в клинической практике.

Антибиотики отличаются от других лекарств

Эффективность АБ уменьшается с течением времени. Они являются единственными лекарственными средствами, которые со временем становятся менее полезными, даже если они корректно применяются. Несмотря на то что другие виды медикаментов постоянно улучшаются, АБ и сегодня работают так же, как и в то время, когда они впервые появились. Однако антибактериальные препараты, использовавшиеся 50 лет назад, в настоящее время уже стали неэффективными.

АБ являются препаратами общего пользования. Их регулярно используют различные специалисты как для оказания рутинной, так и специализированной медицинской помощи. Оперативные вмешательства, трансплантации, иммуносупрессивная терапия были бы небезопасными без использования АБ для подавления инфекционного начала. Некоторые пациенты, ожидающие трансплантации легких, не считаются подходящими кандидатами, если имеются данные о наличии у них антибиотикорезистентных микроорганизмов.

Индивидуальное применение может нанести вред другим. Пациенты, не подвергающиеся воздействию АБ, могут пострадать от последствий использования этих препаратов у других больных. В ретроспективном когортном исследовании, проведенном Freedberg и соавт., анализировался риск развития инфекции *Clostridium difficile* у стационарных больных. Исследователи зафиксировали возрастание риска, если предыдущий пациент, занимавший данную кровать, получал АБ. Предполагаемый механизм заключается в том, что у больного, принимающего АБ, происходит изменение кишечной флоры, что способствует выделению спор *C. difficile*, устойчивых к воздействию обычных чистящих средств, в окружающую среду. Следующий пациент, пользующийся такой кроватью, подвергается их воздействию и заражается.

Антибиотики часто назначаются

В США назначение АБ контролируют Центры по контролю и профилактике заболеваний (Centers for Disease Control, CDC). В амбулаторных учреждениях по всей стране назначается большое количество АБ: каждые 5 из 6 пациентов ежегодно получают 1 курс антибиотикотерапии (835 назначений на 1000 больных). Этот показатель значительно варьирует по всей стране: минимальный уровень зафиксирован на Аляске (501 назначение на 1000 человек), максимальный — в Западной Вирджинии (1285 назначений на 1000 пациентов). Для сравнения: в скандинавских странах назначается около 400 курсов антибиотикотерапии на 1000 населения, что на 20% ниже наименьшего показателя для США.

АБ, вероятно, являются наиболее часто назначаемыми медикаментами в американских стационарах. Данные, полученные на протяжении 2006–2012 гг., утверждают, что 55% стационарных больных получили по крайней мере 1 дозу АБ и что на протяжении приблизительно 75% дней пребывания в больнице пациенты принимали антимикробный препарат. Показатели не зависели от размера стационара, но в неклинических госпиталях имелась тенденция к более частому назначению АБ по сравнению с клиническими больницами. АБ значительно чаще назначаются в отделениях интенсивной терапии, чем в других отделениях (1092 и 720 дней антибиотикотерапии на 1000 пациенто-дней соответственно).

Несмотря на то что общие показания к применению АБ с течением времени существенно не изменились, перемены произошли в характере назначений: использование фторхинолонов сократилось на 20%, что, вероятно, отражает растущую резистентность или пристальное внимание к нежелательным реакциям, ассоциированным с их приемом (хотя фторхинолоны

остаются наиболее назначаемым классом АБ у стационарных больных), и применение цефалоспоринов I поколения снизилось на 7%. Причина для беспокойства заключается в том, что увеличилась частота назначений АБ широкого спектра действия и препаратов из т.н. группы резерва: карбапенемов — на 37%, ванкомицина — на 32%, β-лактамов, ингибиторов β-лактамаз — на 26%, цефалоспоринов III и IV поколения — на 12%.

Около 1/3 назначений являются необоснованными

Многие исследования пытались определить частоту нецелесообразного или необоснованного применения АБ. Результаты оказались удивительно согласованными: 20 и 40% в исследованиях, проведенных с участием стационарных и амбулаторных пациентов, соответственно. В одном исследовании стационарных больных, не находившихся в отделениях неотложной помощи, установлено, что 30% из 1941 дня антимикробной терапии оказались необоснованными, главным образом за счет приема АБ на протяжении более длительного времени, чем это необходимо, или в связи с применением антибактериальных препаратов для лечения неинфекционных синдромов или ликвидации природных колонизирующих микроорганизмов.

Воздействие антибиотиков имеет негативные последствия

Прием любого медикамента ассоциирован с вероятностью возникновения побочных явлений; это утверждение справедливо и для АБ, независимо от того, является ли их назначение обоснованным. Согласно оценкам, 140 тыс. ежегодных обращений в отделения неотложной помощи обусловлены нежелательными реакциями, вызванными приемом АБ. У стационарных больных эти реакции могут быть достаточно тяжелыми, включая почечную недостаточность и миелотоксичность. Как и в случае с любыми другими медикаментами, следует взвешивать риски и преимущества антибиотикотерапии для каждого пациента.

Нарушение кишечного микробиома

Разрушительное действие АБ на нормальную микрофлору кишечника становится все более понятным и, как полагают, сопровождается увеличением риска развития ожирения и бронхиальной астмы.

В экспериментальных моделях на животных получены доказательства того, что изменение флоры ассоциируется с сепсисом, что объясняет роль кишечного микробиома в сдерживании расселения бактерий по всему организму.

Рост инфекции *C. difficile*

АБ оказывают селекционное давление, подавляя активность чувствительных бактерий и приводя к появлению резистентных микроорганизмов.

Риск инфекции *C. difficile* возрастает в 7–10 раз в течение 1 мес после использования АБ, а спустя 2 мес после окончания курса антибиотикотерапии — в 3 раза по сравнению с исходным уровнем. Многочисленные исследования продемонстрировали, что стратегия рационального назначения АБ, направленная на сокращение использования этих препаратов, привела к снижению распространенности клостридиальной инфекции.

Цель: лучшая помощь (не дешевая помощь и не сокращение назначений антибиотиков)

Основной задачей стратегии рационального назначения АБ является улучшение оказания медицинской помощи. Цель не заключается в уменьшении назначений АБ или сокращении стоимости лечения, хотя эти параметры могут рассматриваться в качестве благоприятных побочных эффектов. Иногда лучшее медицинское

обслуживание больных предполагает использование большего количества АБ: например, пациенту с предполагаемым сепсисом следует незамедлительно назначить АБ широкого спектра действия; это действие также рассценивается как рациональное применение АБ. Усилия по рациональному назначению следует сфокусировать на оптимизации надлежащего использования, т. е. оптимизации назначений необходимого препарата в корректной дозе и целесообразной длительности.

Рациональное назначение антибиотиков улучшает клинические исходы

Рациональное назначение АБ имеет большое значение не только для общества, но и для каждого пациента.

Singh и соавт. рандомизировали пациентов с предполагаемой пневмонией, ассоциированной с искусственной вентиляцией легких, и низкой вероятностью возникновения пневмонии для 3-дневного приема ципрофлоксацина или стандартного лечения (антибиотикотерапия на протяжении 10–21 дня; выбор препарата и длительность лечения определялись лечащим врачом). Через 3 дня состояние больных оценивали повторно и прекращали терапию АБ, если вероятность наличия пневмонии оценивалась как низкая. Средняя длительность пребывания в отделении интенсивной терапии больных, получавших короткий курс АБ, составила 9 дней, при этом риск развития антибиотикорезистентной суперинфекции во время пребывания в стационаре оказался равен 14%, тогда как в группе стандартного лечения длительность госпитализации и риск антибиотикорезистентной суперинфекции составили 15 дней и 38% соответственно.

Разработка эффективной программы по рациональному применению антибиотиков

Хорошей моделью для совершенствования назначений АБ является недавно внедренная национальная программа, разработанная с целью уменьшения катетерассоциированных инфекций системы кровообращения. Распространенность подобных инфекций снизилась приблизительно на 50% в течение последних 5 лет. Программа включала:

- исследования, направленные на улучшение понимания проблемы и разработку мер по борьбе с ней;
- четко определенные программы и мероприятия;
- обучение выполнению вмешательств, например, оптимальных техник введения и поддержания функционирования катетера;
- мощная национальная система для отслеживания инфекций.

Что представляет собой программа по рационализации назначений антибиотиков?

CDC проанализировали эффективные программы по рациональному назначению АБ в различных больницах, включая крупные академические госпитали и небольшие стационары, и определили 7 ключевых элементов, которые могут являться основными принципами, необходимыми для успешной реализации данных программ:

- обязательная поддержка администрации;
- один лидер, ответственный за результаты;
- один ведущий фармацевт;
- регистрация назначений АБ;
- регулярные отчеты о применении АБ и резистентности;
- обучение врачей обоснованному назначению и предоставление информации о резистентности;
- конкретные мероприятия по оптимизации.

Рациональное назначение затруднено в некоторых учреждениях

Опрос CDC, проведенный в 2014 г., показал, что 41% из более 4 тыс. больниц использует программы по рациональному назначению АБ со всеми 7 ключевыми элементами. Единственным элементом, прогнозировавшим, будет ли программа использоваться в полном объеме, являлась поддержка руководства.

В следующем году 48% респондентов сообщили, что они внедрили на местах программу в полном объеме. Процентное соотношение варьировалось в зависимости от штата: максимум в Юте и Калифорнии (77 и 70% соответственно), минимум – в Северной Дакоте и Вермонте (12 и 7% соответственно). Крупные стационары и клинические больницы чаще внедряли программу, содержащую все 7 элементов: полную программу использовал 31% больниц, рассчитанных на ≤50 коек, по сравнению с 66% больниц, рассчитанных на >200 коек.

Определение улучшений

CDC одобрили 3-ступенчатый подход для определения улучшений по назначению АБ в стационарах:

- оценить совокупное применение АБ в национальных масштабах, как это описано выше;
- получить информацию о назначении АБ от исследовательских центров, практических учреждений и врачей;
- оценить надлежащее использование АБ.

Стационары нуждаются в собственной системе оценки и сравнения данных с результатами подобных учреждений. Мониторинговая программа CDC под названием Antibiotic Use Option of the National Healthcare Safety Network охватывает электронные базы данных по назначению АБ в различных учреждениях, что позволяет контролировать их применение в каждом отделении. Данные могут быть проанализированы на региональном, федеральном, национальном уровнях. Эта информация может использоваться для разработки критериев сравнительной оценки применения АБ, что сделает возможным сопоставление результатов аналогичных больниц.

Какое количество назначений антибиотиков является правильным?

Используйте SAAR

Разработка критериев сравнительной оценки назначения АБ поднимает ряд проблем, отличных от других сфер деятельности системы здравоохранения. Большинство показателей общественного здравоохранения являются бинарными – например, люди либо страдают инфекционными заболеваниями, либо прошли вакцинацию, воспользовались определенными мерами с целью отказа от курения, либо нет – и направление прогресса становится ясно. АБ отличаются: не все больные нуждаются в них, но некоторые пациенты – да. Их применение следует сократить, но насколько – остается непонятным и варьирует в зависимости от стационара.

CDC предприняли первые шаги по разработке критериев сравнительной оценки с учетом вероятного риска: был создан стандартизированный коэффициент назначения антимикробных препаратов (Standardized Antimicrobial Administration Ratio, SAAR). Этот коэффициент сравнивает назначения АБ в стационарах с одновременным расчетом прогнозируемого показателя применения, основываясь на характеристиках конкретного учреждения. Несмотря на то что внедрение данного критерия находится на раннем этапе, SAAR уже используется и получил одобрение Национального форума качества. Около 200 стационаров представляют данные в CDC и сотрудничают с CDC в оценке эффективности SAAR в оптимизации назначений АБ.

Проблемы определения надлежащего применения

Определение надлежащего назначения АБ легче проводить в амбулаторных учреждениях, где подробные данные собираются уже на протяжении многих лет.

Fleming-Dutra и соавт. сопоставили медикаменты, назначенные во время амбулаторных визитов, и диагнозы, кодировавшие эти визиты. Они обнаружили, что около 31% обращений амбулаторных больных сопровождалось назначением АБ, из них в 30% случаев не указывался диагноз, который оправдал бы применение АБ (например, диагностировалась респираторная вирусная инфекция). Данная информация представляет собой мишень для программ по рациональному назначению АБ.

Намного труднее провести подобный анализ в больницах. Простое сравнение эпикризов в отношении назначенных АБ недостаточно эффективно: часто они назначаются эмпирически при госпитализации пациента с симптомами и объективными признаками инфекции, затем они отменяются, если диагноз не оправдывает их назначения, что является разумной стратегией.

Кроме того, у пациентов с бессимптомной бактериурией, не нуждающихся в антибиотикотерапии,

зачастую ошибочно диагностируется инфекция мочевыводящих путей, которая предполагает назначение АБ. Поэтому простой просмотр кодов, указанных в эпикризе, не поможет установить, была ли терапия обоснованной.

Национальная деятельность по рациональному назначению антибиотиков

В 2014 г. Белый дом запустил национальную стратегию по борьбе с антибиотикорезистентностью, а в 2015 г. утвердил план действий. В результате сделаны новые инвестиции в совершенствование назначений АБ, включая денежные средства на финансирование учреждений здравоохранения с целью рационального применения антибактериальных средств и расширения информированности населения по проблеме чрезмерного использования АБ. Также финансируются исследования для улучшения реализации существующей стратегии рационального назначения АБ и разработки новых методик.

Проверенные вмешательства

Относительно ключевых вмешательств, которые, вероятно, окажутся эффективными и будут хорошо восприниматься врачами: к ним относится и полезная стратегия рационального назначения АБ. Целесообразность ряда таких вмешательств подтверждена результатами исследований.

Обзоры назначений, или «Тайм-аут» для антибиотиков

Антибиотикотерапия часто начинается эмпирически для лечения стационарных больных при подозрении на наличие инфекции. Необходимость назначения АБ следует оценить спустя несколько дней, после получения результатов культурального исследования и большего количества клинической информации.

Elligsen и соавт. оценивали влияние формального обзора и рекомендаций по оптимизации антимикробной терапии, назначаемой реанимационными бригадами 3 отделений интенсивной терапии в одной больнице спустя 3 и 10 дней лечения. Среднее ежемесячное использование АБ снизилось с 644 дней на 1000 пациенто-дней в прединтервенционный период до 503 дней на 1000 пациенто-дней (p<0,0001). Количество случаев инфицирования *C. difficile* сократилось с 11 до 6. Общая восприимчивость грам-отрицательных бактерий к меропенему в отделениях неотложной помощи значительно возросла.

Целенаправленное воздействие на некоторые инфекции

Некоторые инфекции особенно важны для прицельного воздействия.

В 2011 г. Magill и соавт. провели 1-дневное исследование в 183 больницах 10 штатов с целью изучения моделей назначения АБ. Они обнаружили, что более половины причин всех назначений АБ пришлось на инфекционные заболевания нижних отделов дыхательных путей и инфекции мочевыводящих путей (35 и 22% соответственно), делая их подходящими кандидатами для оптимизации назначений.

Воздействие на внебольничную пневмонию может осуществляться с нескольких сторон. В одном исследовании продемонстрировано, что у около 30% больных, госпитализированных в отделения неотложной помощи по поводу внебольничной пневмонии, диагноз пневмонии не был подтвержден. Длительность антибиотикотерапии также является одним из возможных вариантов воздействия. Действующие руководства рекомендуют большинству пациентов с неосложненным течением внебольничной пневмонии назначать антибиотикотерапию на протяжении 5-7 дней. Avdic и соавт. провели простое исследование, включавшее обучение и обратную связь с медицинским персоналом одной больницы по вопросам выбора АБ и длительности терапии. Это привело к уменьшению длительности антибиотикотерапии внебольничной пневмонии с 10 до 7 дней.

Бессимптомная бактериурия часто ошибочно диагностируется как инфекция мочевыводящих путей, и АБ назначаются без необходимости.

Trautner и соавт. исследовали эту проблему, целенаправленно воздействуя на культуральный анализ мочи, а не на АБ, используя простой алгоритм: если у пациента нет клинических проявлений инфекции мочевыводящих путей (лихорадка, острой гематурии, делирия, судорог, боли в боку, дискомфорта в малом тазу, urgentных и частых позывов на мочеиспускание, дизурии, боли в надлобковой области), то проведение

бактериологического анализа мочи не рекомендуется. Если пациента беспокоили симптомы, но проблема, вероятно, связана не с поражением мочевыводящих путей, то рекомендовалось исключить другие источники инфекции. Применение данного алгоритма способствовало сокращению количества бактериологических исследований мочи и меньшему назначению АБ при бессимптомной бактериурии. Уменьшение количества назначений сохранялось после завершения исследования.

«Тайм-аут» для антибиотиков при выписке из стационара

В другом исследовании изучалась методика, предусматривавшая консультацию фармацевтом реанимационных бригад при необходимости отмены внутривенного введения АБ (в основном по поводу пневмонии). Анализ медицинских карт показал, что в 28% случаев инфекция была полностью вылечена на момент выписки, поэтому необходимости в дальнейшей антибиотикотерапии не было. Пациенты, которым при выписке не назначались АБ, впоследствии не нуждались в повторной госпитализации и не обращались в отделения неотложной помощи.

Целенаправленное воздействие в амбулаторных условиях

В ряде исследований изучалась эффективность простых манипуляций с целью совершенствования назначений АБ амбулаторным пациентам. Meeker и соавт. поместили в экзаменационных комнатах плакаты с изображением врача и подписью, комментирующей надлежащее назначение АБ. Количество необоснованных назначений препаратов уменьшилось на 20% в исследуемой группе по сравнению с контролем (p=0,02).

В последующем исследовании эта же группа ученых рекомендовала врачам при каждом назначении АБ дополнительно вносить в электронные медицинские карты поясняющую запись с указанием показаний для его применения, несмотря на то что действующие руководства не предусматривают данной меры. Количество необоснованных назначений сократилось с 23 до 5% (p<0,001). Еще одно нововведение, использованное в данном исследовании, предусматривало обратную связь с врачами по поводу соответствия назначенной ими терапии положениям руководств. Врачи получали по электронной почте письмо с выводом «Вы – лидер» или «Вы – не лидер». Содержание электронного письма предусматривало предоставление данных о том, сколько назначений АБ противоречило положениям руководств, а также сравнение рекомендаций по приему АБ, сделанных ими, с таковыми их лидирующих коллег. Среднее количество необоснованных назначений АБ сократилось с 20 до 4%.

Ключевые положения
• АБ принципиально отличаются от других лекарств, создавая особые проблемы и обуславливая необходимость оптимизации их применения. • Назначение АБ в США значительно варьирует среди учреждений здравоохранения. • Усилия по рациональному применению АБ следует направить на оптимизацию их назначения, а не просто на сокращение применения. • Эффективные мероприятия включают своевременные консультации и обеспечение обратной связи с лечащими врачами.

Сегодня в США сложилась критическая ситуация в отношении рационального применения АБ. Эта проблема никогда не была более актуальной, но и, к счастью, имеющиеся возможности никогда не были более обширными. Потребность в программах рационального назначения АБ создаст условия для их внедрения, но лечебные учреждения будут нуждаться в поддержке и руководстве, необходимых для максимальной эффективности данных стратегий. В конечном счете, оптимизация назначений АБ может потребовать солидарности всех заинтересованных сторон. CDC стремятся сотрудничать с организациями, предоставляющими медицинские услуги, а также другими учреждениями для совершенствования применения АБ.

Статья печатается в сокращении.

Srinivasan A. Antibiotic stewardship: Why we must, how we can. Cleveland clinic journal of medicine. 2017. Vol. 84. N9. P. 673-679. doi: 10.3949/ccjm.84gr.17003.

Перевела с англ. Татьяна Можина

Антибактеріальна терапія неспецифічних урологічних інфекцій: фокус на ципрофлоксацин



В.В. Спиридоненко

Інфекціям сечових шляхів (ІСШ) через їхню частоту відведене перше місце серед урологічних захворювань. ІСШ становлять понад третини всіх нозокоміальних інфекцій і в цілому посідають одне з провідних місць у рамках інфекційної патології людини. Актуальність проблеми інфекційного ураження сечовивідних шляхів зумовлено як значною поширеністю, так і високим ризиком хронізації процесу, а суттєві витрати на діагностику й лікування ІСШ лягають неабияким економічним тягарем і на хворих та їхні родини, і на систему охорони здоров'я населення в усіх країнах світу. Ось чому такого важливого значення набуває раціональна й обґрунтована фармакотерапія урологічних захворювань.

Визначення та актуальність проблеми ІСШ

Загалом ІСШ — це термін, який охоплює цілу низку патологічних станів, що характеризуються мікробною колонізацією сечі й мікробною інвазією із розвитком інфекційного процесу в будь-якій частині сечостатевого тракту: від зовнішнього отвору уретри до коркової речовини нирок. Відповідно до настанов Європейської асоціації урологів (EAU, 2017) рекомендовано використовувати наступну робочу класифікацію ІСШ (табл. 1).

Бактеріальну етіологію ІСШ давно ніхто не ставить під сумнів; як мінімум 80% позаликарняних неускладнених урологічних інфекцій спричинені грамнегативною кишковою паличкою *E. coli* (Tan W.C., Chlebicki M.P., 2016). Інші важливі уропатогени: *S. saprophyticus* (переважно в молодих жінок із циститом), *Klebsiella spp.*, *Proteus mirabilis* та інші ентеробактерії. Ускладнені ІСШ, у тому числі в катетеризованих пацієнтів, часто асоціюються з ентерококами та іншими грампозитивними бактеріями.

Основними чинниками в розвитку ІСШ є вірулентність збудника та сприйнятливості макроорганізму. Додатковими — метаболічні порушення, дисбіоз, діагностично-лікувальні маніпуляції на сечовивідних шляхах тощо. Базовими критеріями ІСШ вважаються наявність збудників у сечі пацієнта разом із проявами інфекційно-запального процесу.

До ІСШ неспецифічного генезу належать також захворювання, що не передаються статевим шляхом. Серед останніх, згідно з рекомендаціями Європейської асоціації урологів (EAU), за своєю локалізацією необхідно виділити цистит, уретрит, простатит, пієлонефрит тощо. Проте даний розподіл є доволі умовним; діагностика ізольованого ураження окремого відділу сечовивідних шляхів зазвичай викликає певні труднощі через їх анатомо-фізіологічну та функціональну єдність. Слід також додати, що в нормальних умовах стерильність сечовивідних шляхів визначається підтриманням певних фізіологічних параметрів уродинаміки, створенням умов для руху сечі в одному напрямку завдяки нормальній роботі сфінктерів

(міхурові-сечовідний та уретральний) і регулярному та повному спустошенню сечового міхура. Підтримання кислої рН сечі також має важливе значення для збереження її антибактеріальних властивостей. Відповідно, порушення функціонування будь-якого з цих механізмів сприяє розвитку й розповсюдженню інфекційного процесу в сечовивідних шляхах із ризиком септичних ускладнень, особливо в пацієнтів похилого віку з ІСШ.

У дорослому віці ІСШ найчастіше трапляються у вигляді гострих та хронічних циститів у жінок і простатитів — у чоловіків. Відомо, що клінічно цистит маніфестує у вигляді уретрального синдрому, який характеризується частим болючим сечопуском з імперативними позивами, лейкоцитурією, бактеріурією тощо. У той же час для інфекцій верхніх сечових шляхів характерною є поява екстрауренальних симптомів у вигляді фебрильної гарячки, ознак загальної інтоксикації, болю в попереку та відповідних запальних змін у периферичній крові. Персистенція цих інфекцій протягом тривалого часу може призвести до зниження функції нирок через розвиток тубулоінтерстиціального запального процесу й порушення уродинаміки. Клінічно це трактується як хронічна хвороба нирок, внаслідок якої можуть розвинути вторинний нефросклероз та хронічна ниркова недостатність (ХНН).

Також на сьогодні однією з клінічних проблем в урологічній практиці є рецидиви ІСШ, розвиток яких зумовлений зниженням імунологічної резистентності організму поряд із персистуючою урологічною інфекцією після первинного епізоду інфікування. Дефіцит чинників імунного захисту призводить до зниження бар'єрної функції уроепітелію і підвищує адгезивність *E. coli* до поверхні сечовивідних шляхів (Jhang J.F., Kuo H.C., 2017).

Підходи до антимікробної терапії в менеджменті ІСШ

Попри поширену думку, структура збудників більшості ІСШ значущих змін із часом не зазнає. Зміни в принципах лікування урологічних інфекцій пов'язані із поглибленням знань про їхній

патогенез, виявленням збудників, раніше невідомих, появою нових, більш ефективних препаратів, а також розвитком резистентності уропатогенів до популярних антимікробних засобів. За даними S. Brahmi і співавт. (2017), сьогодні застосування агресивної, нераціональної, а часто й безконтрольної антибактеріальної терапії (АБТ) призвело до небезпечно високого рівня резистентності збудників; у контексті ІСШ цей фактор має дуже велике значення. Також необхідно додати, що більшість мікроорганізмів здатні утворювати біоплівки, які додатково утруднюють АБТ. Тому емпіричний підхід до вибору антимікробного засобу в терапії ІСШ вважається на сьогоднішній день найбільш ефективним, при цьому головним критерієм вибору є рівень чутливості основного збудника — *E. coli*.

Отже, метою лікування в пацієнтів з ІСШ є швидка й повна елімінація збудника з одночасним попередженням висхідної інфекції. Сучасні реалії вимагають від лікаря індивідуального підходу до пацієнта і підбору найбільш прийняттого варіанта АБТ з огляду як на топіку інфекційного ураження, можливий розвиток небажаних реакцій, резистентність збудників, так і на фармако-економічні аспекти. Ось чому клініцисти найчастіше призначають фторхінолони — синтетичні антимікробні препарати з бактерицидною дією.

Фторхінолони в урологічній практиці

Механізм дії фторхінолонів полягає в пригніченні ферментів ДНК-гірази, топоізомераз II та IV, що призводить до порушення реплікації мікробної ДНК і зовнішньої мембрани мікробних клітин. В.П. Яковлев і співавт. (2000) наводять такі основні характеристики препаратів групи фторхінолонів:

- широкий антимікробний спектр дії, який включає грамнегативні та грампозитивні анаеробні й аеробні бактерії, мікоплазми, хламідії та деякі простіші мікроорганізми;
- висока активність по відношенню до мікроорганізмів із внутрішньоклітинною локалізацією, зокрема таких, що є стійкими до інших антимікробних препаратів (у тому числі полірезистентні штами);
- пошкодження мікробних клітин у суббактеріостатичних і суббактерицидних концентраціях;
- пригнічення індукції екзоферментів, екзотоксинів, адгезивних властивостей, зниження вірулентності патогенних штамів (у тому числі в інфікованому організмі);
- здатність до елімінації плазмід;
- тривалий постантибіотичний ефект;
- відносно низька токсичність.

Фторхінолони характеризуються високою біодоступністю, внаслідок чого здатні проникати в усі біологічні середовища і створювати необхідні терапевтичні концентрації в тканинах органів-мішеней. Ця здатність дозволяє надавати перевагу фторхінолонам у лікуванні пієлонефриту, а також епідидиміту й простатиту. За клінічною ефективністю

Таблиця 1. Класифікація ІСШ за рекомендаціями EAU

Неускладнені ІСШ	Гострі спорадичні або рецидивуючі інфекції нижніх (неускладнений цистит) та/або верхніх (неускладнений пієлонефрит) сечових шляхів
Ускладнені ІСШ	Усі ІСШ, які не визначені як неускладнені. Усі пацієнти, які мають ризики ускладненого перебігу ІСШ: усі чоловіки, вагітні жінки, пацієнти з анатомічними/функціональними порушеннями сечового тракту, постійними сечовими катетерами, хворобами нирок та/або іншими супутніми імунodefіцитними станами (наприклад, діабетом)
Рецидивуючі ІСШ	Повтори неускладнених та/або ускладнених ІСШ не менше ніж 3 рази на рік або 2 ІСШ за останні 6 місяців
Катетер-асоційовані ІСШ	ІСШ, що виникли в пацієнта, сечові шляхи якого є катетеризованими на цей час або були такими протягом останніх 48 годин
Уросепсис	Системна негативна відповідь організму на ІСШ та/або з чоловічих статевих органів, яка супроводжується ознаками системного запалення, наявністю симптомів органної дисфункції та стійкої гіпотонії, що пов'язана з аноксією тканин

(у тому числі при пероральному застосуванні) фторхінолони становлять альтернативу β-лактамним антибіотикам широкого спектра дії.

Резистентність мікроорганізмів до фторхінолонів розвивається досить повільно: з одного боку, внаслідок бактерицидної дії препаратів персистуючих мікроорганізмів практично не залишається, а з другого – у бактерій відсутні ферменти, котрі інактивують фторхінолони.

У рамках одного дослідження, проведеного в США, було проаналізовано показники резистентності ізольованих бактеріологічних культур, виділених у пацієнтів із різними ІСШ у 65 лабораторіях по всій країні в період з 1998 по 2001 рік. За результатами дослідження було виявлено, що 10-20% штамів *E. coli*, виділених із сечі, є резистентними до комбінації сульфаметоксазолу з триметопримом (SMZ/TMP). При цьому більшість із резистентних штамів виявилися чутливими до фторхінолонів (Karlowsky J.A. et al., 2003).

Відповідно до рекомендацій EAU (2015) препарати групи фторхінолонів є альтернативою нітрофурантоїну в лікуванні неускладнених гострих циститів і препаратами вибору в терапії пієлонефритів будь-якого ступеня тяжкості. У разі ускладнених ІСШ (асоційованих із структурними порушеннями органів сечостатевої системи) або наявності супутньої патології, яка обтяжує перебіг урологічних інфекцій, фторхінолони є препаратами першої лінії (Grabe M. et al., 2015). Ці положення не зазнали суттєвих змін і в наступних рекомендаціях EAU (Pickard R., Bartoletti R. et al., 2016).

Одним із найперших і найактивніших препаратів групи фторхінолонів є ципрофлоксацин, який, незважаючи на багаторічний досвід його застосування, залишається еталонною молекулою в терапії ІСШ. Препарат широко використовується в рутинній клінічній практиці і за частотою призначення переважає інші фторхінолони з подібним механізмом дії.

Потрібно зазначити високу активність ципрофлоксацину до грамнегативних (*E. coli*, *Salmonella spp.*, *Shigella spp.*, *Citrobacter spp.*, *Klebsiella spp.*, *Enterobacter spp.*, *Proteus vulgaris* та ін.) і грампозитивних (*St. saprophyticus*, *St. aureus*, *Str. pyogenes* тощо) збудників ІСШ, деяких умовно-патогенних мікроорганізмів (*Chlamydia pneumoniae*, *Ureaplasma urealyticum* та ін.). Особливої уваги в спектрі дії препарату заслуговує його активність по відношенню до синьогнійної палички *Pseudomonas aeruginosa*, яка часто стає причиною ускладнених ІСШ. При застосуванні ципрофлоксацину в терапевтичних дозах його концентрації в крові, органах і тканинах перевищують не тільки значення мінімальної пригнічуючої концентрації (МПК) для неспецифічних

і специфічних уропатогенів, але й бактерицидні концентрації, а активність *in vitro* корелює з клінічною ефективністю (табл. 2).

Фармакокінетичні властивості препарату забезпечують його високу ефективність у разі перорального застосування, що є особливо важливим для амбулаторних хворих. Разом із тим наявність у ципрофлоксацину лікарських форм як для перорального, так і для парентерального введення дозволяє за необхідності проводити ступінчасту терапію в умовах стаціонару і таким чином знижувати вартість лікування. Усі ці фактори дають змогу використовувати препарат в якості засобу монотерапії в лікуванні різних урологічних інфекцій.

У контексті безпеки й ефективності також заслуговує на увагу дослідження застосування ципрофлоксацину в комбінованій медикаментозній профілактиці ІСШ у пацієнтів після трансплантації нирки. У рандомізованому клінічному дослідженні взяли участь 50 пацієнтів віком понад 18 років із трансплантованою ниркою, яким проводилася профілактика ІСШ. Учасників дослідження було рандомізовано у 2 групи: пацієнти 1-ї групи (n=25) отримували комбінацію сульфаметоксазолу з триметопримом (SMZ/TMP) у добовій дозі 160/800 мг протягом 6 міс за стандартним протоколом. У 2-й групі (n=25) до стандартної схеми лікування було додано ципрофлоксацин у дозі 250 мг кожні 12 год протягом 1-го місяця. Частота виявлення ІСШ в обох групах оцінювалася через 1, 3 і 6 міс після трансплантації; у разі розвитку ІСШ пацієнтам призначалася АБТ у відповідності до виявленого збудника. За результатами дослідження його авторами було зроблено висновок, що додавання ципрофлоксацину до стандартної схеми профілактики ІСШ протягом 1 міс знижує ризик розвитку інфекцій у пацієнтів після трансплантації нирки (Khorvash F. et al., 2016).

Результати дослідження, опубліковані G. Gluhovschi і співавт. (2016), продемонстрували, що застосування ципрофлоксацину також є відносно безпечним у пацієнтів з видаленою ниркою.

У рандомізованому подвійному сліпому дослідженні за участю 300 жінок віком 18-55 років порівнювалася ефективність цефподоксиму й ципрофлоксацину в терапії гострого неускладненого циститу (ГНЦ). За результатами дослідження використання ципрофлоксацину в цій групі пацієнтів мало переваги внаслідок більш вираженого терапевтичного ефекту і меншого ризику залишкової колонізації патогенами органів сечостатевого тракту (Hooton T.M. et al., 2016).

Додамо також, що крім широкого спектра антимікробної ефективності й безпеки ципрофлоксацин

(Цифран OD®) також є доступним для пацієнтів, що додатково підвищує їхній комплаєнс.

Застосування ципрофлоксацину в терапії основних неспецифічних урологічних інфекцій ГНЦ

Згідно з оновленими рекомендаціями EAU (2017) ГНЦ визначається як гострий спорадичний або рецидивуючий цистит у невагітних жінок, до менопаузи, без встановлених анатомічних або функціональних аномалій у сечовому тракті та супутньої патології.

На сьогодні є доведеною обґрунтованість короткого курсу лікування ГНЦ; ципрофлоксацин застосовують перорально в дозі 250 мг 2 рази на добу протягом 3-5 діб.

Гострий неускладнений пієлонефрит

Відповідно до рекомендацій EAU (2017) у разі призначення емпіричної пероральної антимікробної терапії гострого неускладненого пієлонефриту (ГНПН) легкого і середнього ступеня тяжкості препаратами вибору залишаються фторхінолони, зокрема ципрофлоксацин у дозі 500-700 мг 2 рази на добу перорально протягом 7-10 діб. При цьому рівень резистентності до фторхінолонів має бути ≤10%. У свою чергу, Американська асоціація урологів (AUA) для емпіричної антимікробної терапії ГНПН також рекомендує ципрофлоксацин пролонгованої дії в дозі 1000 мг одноразово протягом 7 діб. На фармацевтичному ринку України ципрофлоксацин пролонгованої дії представлений препаратом Cifran OD® (Цифран OD® – Сан Фармасьютикал Індастріз Лімітед / Sun Pharmaceutical Industries Limited, Індія). Форма випуску – таблетки, вкриті плівковою оболонкою (500 і 1000 мг). Прийом – 1 раз на добу.

Бактеріальний простатит

Відомо, що ципрофлоксацин є одним із небагатьох антибактеріальних препаратів, які добре проникають у тканину передміхурової залози, тому він може успішно використовуватися в амбулаторній практиці для лікування бактеріального простатиту. EAU (2017) визначає цю патологію як клінічний стан, викликаний бактеріальною інфекцією передміхурової залози, і рекомендує застосовувати ципрофлоксацин у дозі 500 мг 2 рази на добу. Тривалість курсу – 2-4 тижні.

Отже, можна впевнено стверджувати, що сьогодні ципрофлоксацин (Цифран OD®) залишається основним антимікробним препаратом для терапії неспецифічних урологічних інфекцій різних локалізацій і ступеня тяжкості. Це зумовлено високою ефективністю препарату по відношенню до більшості клінічно значущих уропатогенів, безпекою та тривалим успішним досвідом застосування. З огляду на сучасні непрості реалії, привертає увагу і фармакоекономічна складова препарату Цифран OD® – він є доступним для пацієнтів, а це крім зручності в застосуванні додатково підвищує прихильність хворих до терапії.

3v

Таблиця 2. Активність ципрофлоксацину in vitro (Яковлев В.П. і співавт., 2000)	
Мікроорганізми	МПК ₉₀ (мг/л)
<i>E. coli</i>	0,008-0,5
<i>Citrobacter spp.</i>	0,03-0,39
<i>Klebsiella spp.</i>	0,03-3,13
<i>Enterobacter spp.</i>	0,03-0,5
<i>Proteus mirabilis</i>	0,03-0,25
<i>Proteus vulgaris</i>	0,01-0,25
<i>M. morganii</i>	0,01-6,25
<i>Providencia rettgeri</i>	0,03-4,0
<i>Serratia marcescens</i>	0,12-12,5
<i>Acinetobacter spp.</i>	0,03-128,0
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	0,25-8,0
<i>Staphylococcus spp.</i>	0,25-0,5
<i>Enterococcus faecalis</i>	64,0
<i>N. gonorrhoeae</i>	0,002-0,12
<i>Gardnerella vaginalis</i>	1,0-2,0
<i>C. trachomatis</i>	0,5-3,1
<i>C. pneumoniae</i>	1,0-2,0
<i>U. urealyticum</i>	0,5-32,0



Р.П. № UA/2897/03/01 від 07/03/2013 р.
Р.П. № UA/2897/03/02 від 07/03/2013 р.

Мінерально-вітамінний комплекс для чоловіків

ЗІМАН



ЗІМАН ЗБАГАТИТЬ НЕОБХІДНИМИ
ВІТАМІНАМИ ТА МІНЕРАЛАМИ

ДСЕЕ № 05.03.02-03/27436
від 24.06.2015 р.

MEGA
We care

Мікроелементи і L-карнітин у репродуктивному здоров'ї чоловіків

Протягом останніх десятиліть спостерігається зростання поширеності чоловічого безпліддя (ЧБ), і точні причини цієї тенденції невідомі. Крім безпосередньої нездатності до зачаття ЧБ призводить до тяжкого психологічного стресу в чоловіка і подружжя та асоціюється зі значними витратами на лікування (Smith, 2009; Eisenberg, 2010; Nelson, 2008). Також встановлено, що ЧБ є фактором ризику виникнення деяких злоякісних новоутворень і скороченої тривалості життя (Jensen, 2009; Walsh, 2009). Сучасні репродуктивні технології дають змогу вирішити багато проблем із фертильністю, проте вони спрямовані переважно на жінку, є доволі високовартісними та пов'язані з певними ризиками для здоров'я матері й майбутньої дитини (Lars, 2003).

Епідеміологія

За різними оцінками, ЧБ стає причиною 30-55% усіх випадків безпліддя, і цю проблему загалом мають від 2,5 до 12% чоловіків (Hamada, 2013). Утім ці показники ймовірно є заниженими, що зумовлено низкою причин (відсутність відповідних національних реєстрів, діагностика і лікування в амбулаторних умовах за власні кошти пацієнта, труднощі з відокремленням чоловічого фактору безпліддя тощо) (Winters & Welsh, 2014).

Етіологія ЧБ лише в деяких випадках є зрозумілою (наприклад, варикоцеле, крипторхізм, специфічні генетичні захворювання тощо); у більшості випадків ЧБ або пояснюють низькою якістю сперми (олігозооспермія, астенозооспермія, тератозооспермія тощо), або кажуть про невідомі причини. Серед факторів, що негативно впливають на сперматогенез, найважливішими є ожиріння, куріння, зловживання алкоголем і нездорове харчування. Щодо мікронутрієнтів, важливих для чоловічої репродуктивної функції, найбільш дослідженими на сьогодні є L-карнітин, селен і цинк.

L-карнітин

Основна роль L-карнітину в організмі людини — участь в енергетичному обміні, а саме перенесення ацильних груп жирних кислот в середину мітохондрій, де вони піддаються β-окисленню (Bahl, 1987). L-карнітин також регулює концентрацію коензиму А, впливаючи на різні процеси, у тому числі цикл Кребса й окислення амінокислот.

На відміну від клітин багатьох видів організмів людські клітини здатні синтезувати карнітин з амінокислот лізину і метіоніну. Цей процес відбувається переважно в нирках і печінці. Проте значна частина карнітину потрапляє в організм людини з їжею. Найбагатші карнітином продукти тваринного походження: м'ясо, риба й молоко (Bahl, 1987).

З огляду на біохімічну роль карнітину, не дивно, що більша його частина (близько 97%) знаходиться в м'язах. Разом із тим висока концентрація карнітину відзначена в тканині придатка яєчка та секретованій ним рідині (Ng, 2004). За допомогою спеціальної транспортної системи клітини придатка яєчка здатні накопичувати і виділяти великі кількості L-карнітину. Завдяки цьому механізму концентрація L-карнітину в секреті придатка яєчка і сперматозоїдах перевищує таку в плазмі крові приблизно в 2 тис. разів (Ng, 2004).

Відомо, що сперматозоїди стають рухливими саме під час транзиту придатком яєчка (Golani, 1996). Крім того, жирні кислоти є основним джерелом енергії для сперматозоїдів (Jeulin, 1987). Ці факти указують на те, що L-карнітин відіграє важливу роль в енергетичному обміні сперматозоїдів і, як наслідок, впливає на їх рухливість.

L-карнітин також може впливати на інші характеристики сперматозоїдів. Високі концентрації L-карнітину підтримують стабільність мембран сперматозоїдів (Jenkins, 1986), зокрема забезпечують цілісність акросоми (Deana, 1988). Ця дія має велике значення, оскільки передчасний розвиток акросомальної реакції позбавляє сперматозоїди здатності до запліднення яйцеклітини.

Великий інтерес у дослідників викликає здатність L-карнітину перешкоджати запрограмованій загибелі (апоптозу) багатьох типів клітин, зокрема сперматозоїдів.

Можливі біохімічні механізми інгібування апоптозу L-карнітином включають запобігання виділенню ферментів групи каспаз із мітохондрій (Mutomba, 2000) і зниження руйнування сфінгомелінів (Jarvis, 1994). Треба зазначити, що підвищення активності апоптозу в процесі сперматогенезу може спричинити порушення

якості еякуляту, насамперед зниження концентрації сперматозоїдів.

Незважаючи на те, що концентрація L-карнітину є найбільш високою в придатку яєчка, тканина самого яєчка також багата на цю речовину. Це дало змогу припустити, що поряд із впливом на апоптоз L-карнітин може впливати на сперматогенез й іншими шляхами, зокрема завдяки дії на клітини Сертолі, що відіграють ключову роль у забезпеченні нормального сперматогенезу (Pamlero, 2000).

Ще одним ефектом L-карнітину, потенційно корисним для сперматозоїдів, є його антиоксидантна дія. Оксидативний стрес може суттєво знижувати якість еякуляту, призводячи до зменшення рухливості та життєздатності сперматозоїдів. Установлено, що прийом L-карнітину веде до зниження вмісту реактивних форм кисню в еякуляті в пацієнтів із безпліддям і запальними процесами в статевих шляхах (Vicari & Calogero, 2001). Це супроводжувалося підвищенням рухливості та життєздатності сперматозоїдів.

Можливий механізм подібної дії неясний, але є думка, що він може бути пов'язаний із нейтралізацією надлишкових кількостей внутрішньоклітинного ацетилкоензиму А. Крім того, карнітин може сприяти усуненню наслідків негативного впливу оксидативного стресу на клітини завдяки участі у відновленні пошкоджених фосфоліпідних компонентів клітинних мембран (Pignatelli, 2003).

Селен

Селен (Se) — есенційний компонент багатьох метаболічних шляхів, зокрема в системі антиоксидантного захисту, метаболізмі тиреоїдних гормонів, імунних реакціях тощо (Pal, 2015). Селен входить до складу селенопротеїнів GPx1, GPx3, mGPx4, cGPx4 та GPx5, що захищають сперматозоїди від окисного пошкодження під час процесу дозрівання сперми. Селенопротеїни mGPx4 і snGPx4 є структурними компонентами зрілих сперматозоїдів. Під час статевого дозрівання в чоловіків вміст Se в гонадах значно підвищується. Як дефіцит, так і надмірні концентрації Se призводять до порушення розвитку репродуктивних тканин.

У ході експериментальних досліджень було встановлено, що відсутність селенопротеїнів під час сперматогенезу веде до утворення аномальних сперматозоїдів, що, у свою чергу, негативно впливає на якість сперми та фертильність (Ahsan, 2014).

У подвійному сліпому рандомізованому плацебо-контрольованому дослідженні Safarinejad (2009) за участю 468 пацієнтів з олігоастенотератоспермією після 26 тиж лікування препаратом селену (200 мкг/добу) відзначалося підвищення загальної кількості сперматозоїдів, їхньої концентрації і частки нормальних сперматозоїдів в еякуляті.

Цинк

Цинк (Zn) входить до складу багатьох білків, що регулюють рівень транскрипції та біосинтезу нуклеїнових кислот і протеїнів. Концентрація Zn у плазмі сироватки корелює з кількістю, рухливістю і життєздатністю сперматозоїдів. Цинк підвищує сперматогенез внаслідок активної участі в дозріванні сперматозоїдів і збереженні гермінального епітелію, продукції та секретії тестостерону клітинами Лейдіга (Kumar, 2015).

У дослідженні de Lamirande (1997) в чоловіків з ідіопатичним безпліддям (n=37) після 45-50 днів прийому препарату цинку (24 мг елементарного Zn на добу) спостерігалася значне підвищення сироваткового рівня тестостерону, що супроводжувалося збільшенням

середньої кількості сперматозоїдів в еякуляті з 8 до 20 млн/л.

Метааналіз 12 досліджень (n=3467) продемонстрував, що в чоловіків із безпліддям концентрації Zn у сироватці порівняно з чоловіками. При цьому прийом препаратів цинку забезпечував значуще збільшення об'єму еякуляту, рухливості сперматозоїдів і частку сперматозоїдів із нормальною морфологією (Zhao, 2016).

Визначальна роль вищезгаданих мікронутрієнтів у репродуктивному здоров'ї чоловіків стала передумовою для вивчення їх поєднаного застосування в лікуванні безпліддя і гормональних порушень у чоловіків.

Горпінченко і співавт. (2016) застосовували комплекс L-карнітину, селену, цинку, магнію та вітамінів групи В у чоловіків із вторинним гіпогонадизмом. Після 3 міс прийому препарату спостерігалася тенденція до підвищення сироваткового рівня тестостерону на 47,8% і зниження рівня естрадіолу на 17,5%.

Порівняно з монотерапією L-карнітином 3-місячне лікування комбінованим препаратом, до складу якого входили цинк, селен і вітамін Е, забезпечувало виражене підвищення загальної кількості сперматозоїдів в еякуляті, а також загальної та швидкої поступальної рухливості сперматозоїдів (Lipovav, 2016).

У дослідженні Rachid (2016) застосування протягом 6 міс комбінованого препарату, що містить цинк, селен, L-карнітин і низку вітамінів (Е, С, В₉ і В₁₂), у чоловіків із безпліддям (n=36) супроводжувалося значним покращенням усіх параметрів спермограми з успішною вагітністю партнерок 33% чоловіків без допоміжних репродуктивних технологій.

За даними дослідження Сухих і співавт. (2016), у чоловіків з ідіопатичною патозооспермією після 3 міс терапії комбінованим препаратом цинку, селену, L-карнітину, вітамінів Е та В₉ відбувалося значуще покращення кількісних та якісних показників сперми. Зокрема, частка сперматозоїдів із поступальним рухом збільшилася на 49,3%, концентрація сперматозоїдів в еякуляті — на 43,2%. Вірогідність зачаття підвищилася на 15%.

Важливо зазначити, що в наведених дослідженнях застосування L-карнітину з мікроелементами було безпечним і не викликало побічних реакцій.

Отже, на сьогодні накопичено достатньо доказів щодо важливості участі L-карнітину, Se та Zn у розвитку і збереженні нормальної репродуктивної функції в чоловіків. Дефіцит цих мікронутрієнтів асоціюється з порушенням сперматогенезу та ЧБ. Призначення L-карнітину, селену, цинку в складі комплексних препаратів допомагає нормалізувати рівні статевих гормонів, покращити кількісні та якісні показники спермограми. Додатковими корисними ефектами згаданих мікронутрієнтів є загальнозміцнююча дія, посилення лібідо, покращення фізичних і розумових можливостей чоловіків.

На українському фармацевтичному ринку представлено багато продуктів, що поєднують L-карнітин із мікроелементами та позиціонуються як засоби для лікування гіпогонадизму, еректильної дисфункції та ЧБ. З-серед цих продуктів особливої уваги заслуговує Зиман — нестероїдний МВР-комплекс, що складається з магнію, цинку, вітаміну В₆, L-карнітину-L-тарtrate, нікотинамідом, селено-метіонінового комплексу, вітаміну В₁, вітаміну В₂, біотину. Зиман містить унікальну запатентовану форму цинку — L-оптицинк, що має на 30% вищу біодоступність. Застосування Зиману оцінювалося в клінічних дослідженнях у комплексному лікуванні екскреторно-токсичного й ендокринного безпліддя, при еректильній дисфункції, ідіопатичній патозоспермії, порушеннях репродуктивної функції при простатиті, для корекції метаболізму статевих гормонів при вторинному гіпогонадизмі тощо. Зиман рекомендований чоловікам і жінкам для загального зміцнення організму та як додаткове джерело вітамінів групи В, цинку й магнію; для комплексного лікування хронічних запальних захворювань статевих органів чоловіків, зокрема ускладнених екскреторно-токсичним безпліддям.

Підготував **Олексій Гладкий**

Впровадження eHealth в Україні: реалії та перспективи

19 березня в Києві відбулося третє відкрите засідання підкомітету з питань контролю реалізації медичної реформи Комітету Верховної Ради України з питань охорони здоров'я (далі – Комітет), присвячене запровадженню системи eHealth, що є одним із ключових компонентів для втілення запланованих змін.

Участь у заході, ініційованому Іриною Володимирівною Сисоєнко, головою підкомітету, заступником голови Комітету, взяли члени підкомітету Костянтин Яриніч та Сергій Березенко, заступник міністра охорони здоров'я Павло Ковтонюк, керівники органів місцевого самоврядування, підрозділів з питань охорони здоров'я обласних та Київської міської державних адміністрацій, закладів охорони здоров'я (ЗОЗ) з усіх регіонів України та представники ЗМІ.

Що таке eHealth?



Що таке система eHealth та які питання, пов'язані з її роботою, турбують медичну спільноту? Про це розповіла **Ірина Сисоєнко**.

— *Електронна система охорони здоров'я* (відома як eHealth) — інформаційно-телекомунікаційна система, що забезпечує автоматизацію ведення обліку медичних послуг та управ-

ління медичною інформацією шляхом створення, розміщення, оприлюднення та обміну інформацією, даними та документами в електронному вигляді. До її складу належать центральна база даних (ЦБД) й електронні медичні інформаційні системи (МІС), між якими забезпечено автоматичний обмін інформацією, даними та документами через відкритий програмний інтерфейс (API).

Діяльність електронної системи охорони здоров'я регламентує Закон України «Про державні фінансові гарантії медичного обслуговування населення».

Її функціонування забезпечуватиме Національна служба здоров'я України (НСЗУ). До моменту її реєстрації за це відповідатиме Міністерство охорони здоров'я (МОЗ).

До повноважень НСЗУ стосовно eHealth належать отримання й оброблення персональних даних та іншої інформації про пацієнтів (у т. ч. про стан здоров'я, діагноз, відомостей, отриманих під час медичного обстеження) і надавачів медичних послуг, що є необхідними для здійснення повноважень, з дотриманням вимог Закону України «Про захист персональних даних».

Заплановано, що оплата надання медичних послуг і ліків за програмою медичних гарантій здійснюватиметься на підставі інформації та документів, які внесені надавачами медичних послуг до електронної системи. Вони складатимуть звіт, де буде вказано обсяг наданих пацієнтам послуг і препаратів, а НСЗУ оплачуватиме їх у порядку черговості надходження таких звітів.

З 1 липня зміниться механізм фінансування первинної медичної допомоги (ПМД). Послуги, надані комунальними ЗОЗ (крім видатків на комунальні послуги й енергоносії), оплачуватимуться НСЗУ.

Щоб цей механізм запрацював, потрібно розробити деякі підзаконні акти, зокрема Порядок функціонування електронної системи охорони здоров'я України. Його повинен був затвердити Кабінет Міністрів України (КМУ) до 30 січня, однак проект документа досі перебуває на стадії обговорення. Представники експертного середовища озвучили низку запитань до цього Порядку.

- Чи відповідає існуюча система eHealth прописаним у ньому вимогам?
- Чи отримало МОЗ авторські та майнові права на неї? Якщо ні, яка сума сплачуватиметься за користування системою?
- Хто є офіційним адміністратором eHealth і якими документами це регламентується?
- Чи достатньо захищені персональні дані (чи має система сертифікат Державної служби спеціального зв'язку та захисту інформації, а МІС, що підключені до eHealth, — експертні висновки)?
- Чи передбачена відповідальність за розповсюдження даних?

• Хто і як обирав компанію для розроблення eHealth?

• Ким створювалося, погоджувалося та затверджувалося технічне завдання щодо eHealth?

• Чи оцінювали відповідність розробленої системи eHealth технічним вимогам перед тим, як її передали МОЗ, чи залучали до експертизи представників державних органів?

• Хто і за які кошти удосконалюватиме існуючу версію eHealth?

До документів, що повинні бути затверджені МОЗ якомога швидше, належать Форма декларації та Порядок вибору лікаря, який надає ПМД.

До речі, 1 квітня розпочалося підписання декларацій, проте в системі eHealth використовується одна форма декларації, а на сайті МОЗ — інша. То яка з них правильна? Коли ці форми буде узгоджено?

Також ми отримали чимало звернень від медиків із проханням надати роз'яснення.

• Чи існує можливість передачі даних, декларацій з МІС до ЦБД eHealth? Чи заклади змушені будуть виконувати подвійну роботу?

• Чи бачить лікар реєстр укладених ним декларацій, а заклад — реєстр декларацій, укладених іншими закладами?

• Чи може керівник побачити в реєстрі лікарів, де ще працює його працівник?

Досі незрозуміло, як фіксується ліквідація декларації, коли пацієнт змінив лікаря на іншого або помер; де мають перебувати декларації на час декретної відпустки/звільнення/смерті лікаря та як це відображено в системі?

Як повинен діяти лікар, якщо пацієнт змінив прізвище, отримав новий паспорт замість втраченого: чи потрібно і чи технічно можливо внести такі зміни до декларації в системі? Хто має право це зробити (лікар чи сторонні особи)?

Часто фахівці запитують, чи дозволено заповнити декларацію в паперовому вигляді, а вже потім продублювати її в системі. Цікавляться, якого алгоритму вони повинні дотримуватися, якщо перестане працювати ЦБД чи в амбулаторії виникнуть тимчасові проблеми з Інтернетом (наприклад, через природні явища). Хвилюються, чи буде оплачена допомога, надана лікарем пацієнту без укладання декларації.

Також принципово, чи ведеться журнал аудиту подій, тобто чи є можливість встановити, хто, коли і що змінив у системі.

28 лютого МОЗ надіслало територіальним підрозділам з питань охорони здоров'я листа, що містив критерії щодо інформатизації та комп'ютеризації ЗОЗ, які надають ПМД.

Ким та на підставі вимог яких нормативних документів вони розроблені? Чи затверджені ці критерії наказом і який характер вони мають — обов'язковий чи рекомендаційний?

Ми повинні разом шукати відповіді на зазначені питання. Адже від цього залежить, чи вдасться досягти позитивних змін, на які чекають і лікарі, і пацієнти.

Костянтин Яриніч погодився з колегою щодо величезної кількості нез'ясованих нюансів та поцікавився, на що повинні орієнтуватися користувачі МІС при спілкуванні з потенційними провайдерми таких послуг: «На Кіровоградщині працюють 12 компаній-розробників МІС. Мало не щодня вони презентують свої можливості медикам. Що повинні дізнаватися в них головні лікарі та особи, відповідальні за роботу електронної системи в закладі? Яким



кваліфікаційним вимогам мають відповідати розробники МІС?».

К. Яриніч додав, що зараз ЗОЗ переходять від ручного управління статистичними даними до об'єктивізації інформації, і це викликає певний спротив: «Очевидно, що «підтасовувати» цифри й малювати їх на папері — простіше, але система eHealth не дасть такої можливості».

Структура та можливості eHealth

Роз'яснення щодо можливостей пілотної версії системи, якою лікарі користуватимуться з 1 квітня, структури й функцій eHealth у майбутньому, появи додаткових опцій до кінця 2018 року надав **Павло Ковтонюк**.

— Електронна система охорони здоров'я постійно розвивається, вона ніколи не досягне моменту стабільності. Зараз у нашому арсеналі — маленька система з кількома функціями. З часом її функціональні можливості зростатимуть, з'являтимуться нові опції.

Першу робочу (повноцінну) частину цієї системи називають MVP (minimal viable product). Вона дозволить реалізувати ті етапи медичної реформи, які заплановані на поточний рік.

Діяльність eHealth регулюватимуть такі документи:

- ✓ Закон України «Про державні фінансові гарантії медичного обслуговування населення»;
- ✓ постанова КМУ «Про порядок функціонування електронної системи охорони здоров'я» (на громадському обговоренні);
- ✓ Регламент підключення операторів МІС до ЦБД (по суті, розглядається як критерії відбору МІС);
- ✓ накази МОЗ та НСЗУ, що регулюють взаємодію та процеси в системі (якщо потрібно).

Хочу акцентувати увагу, що не треба чекати на постанову КМУ, аби користуватися системою eHealth, яка зараз перебуває в статусі дослідної експлуатації (як і ProZorro). Мета постанови — забезпечити розроблення наступних модулів системи й удосконалювати модуль медичної інформації.

Наразі законодавчих важелів у сфері захисту персональних даних достатньо, щоб регулювати роботу системи в правовому полі.

Аналіз міжнародного досвіду показав, що залежно від того, які електронні системи охорони здоров'я використовуються, країни умовно можна розподілити на 2 категорії.

До першої належать держави, на ринку яких представлена велика кількість зручних комп'ютерних програм, але між ними не налагоджена комунікація (США, деякі країни Європи).

До другої — країни, в яких існує одна програма (єдина МІС, створена державою). Ця модель дозволяє уникнути труднощів у комунікаціях, проте в неї теж є недоліки: непривабливий інтерфейс, недостатня зручність для користувачів, застарілі модулі. IT-сегмент розвивається блискавично, а державні структури менш динамічні, вони не в змозі моніторувати інновації, що з'являються на ринку.

В Україні застосували симбіоз обох підходів. Держава в особі МОЗ і НСЗУ контролюватиме лише ЦБД. ЦБД включає реєстри (пацієнтів, лікарів), термінологічні словники, договори, декларації, записи медичних рецептів, направлень, класифікацію хвороб тощо. Аналогічний механізм запроваджено в Польщі. Кожен заклад може обрати МІС на конкурентній основі (головне, щоб ця МІС сумішалася з ЦБД), якщо потрібно — у будь-який момент змінити її.

Окрім ЦБД, до складу eHealth входить частина функціоналу МІС, яка стосується передачі даних

до ЦБД (взаємодіє з ЦБД за допомогою API). Решта функціоналу МІС — поза сферою регулювання зазначеної постанови.

Які гравці є в цій системі і що вони роблять? Розробником законодавчої політики, а також власником кількох реєстрів (ЗОЗ та медичних спеціалістів) eHealth буде МОЗ. Розпорядником інших реєстрів стане НСЗУ (її очолив Олег Петренко), а адміністратором системи — ДП «Електронне здоров'я» (у конкурсі на посаду директора переміг Денис Мацуї).

Від оператора МІС залежить інтерфейс (те, що користувач бачитиме на екрані). Пацієнти повинні укласти декларацію з лікарем, потім дані будуть додані до системи. Відповідно до законодавства про персональні дані ця інформація належить пацієнтам; держава володіє лише реєстрами.

Функції усіх учасників, які працюють в eHealth, чітко визначені (рис.).

ДОВІДКА «ЗУ»

Станом на 2 квітня до eHealth приєдналися 996 медичних закладів, 11 868 лікарів і майже 133 тис. пацієнтів.

Після початку кампанії з вибору лікаря усі вони будуть зараховані, їх не потрібно дублювати. Поточний функціонал системи eHealth дозволяє реєструвати ЗОЗ первинної ланки, їхні підрозділи (місця надання послуг).

Недостатньо зареєструвати тільки центр первинної медико-санітарної допомоги, тобто центральний його офіс. Також потрібно долучити до системи всі амбулаторії для створення мапи закладів.

Система реєструє медичний персонал (два окремих переліки — як медичних спеціалістів та як працівників медичних закладів) і вміє подавати декларації. Лікар бачитиме тільки перелік своїх декларацій, не матиме доступу до записів інших фахівців або закладів. Керівник ЗОЗ бачитиме перелік декларацій усіх лікарів свого закладу, але не інших.

У системі можуть зареєструватися навіть ті лікарі й пацієнти, які не мають ідентифікаційного коду й відмовляються його отримати через релігійні переконання.

Завдяки наявності спеціального додатку Business Intelligence система eHealth здатна ще й аналізувати дані. Деякі інші модулі, які знадобляться НСЗУ для здійснення аналізу даних у режимі реального часу, ще доопрацьовуються. Дані пацієнтів будуть знеособлені, тобто НСЗУ не бачитиме ПІБ, а фіксуватиме лише сукупність пацієнтів.

До липня заплановано розробити модулі для статистичної звітності. Нещодавно МОЗ скасувало декілька форм паперової звітності. Проте повністю відмовитися від паперового обліку можна буде лише після появи модулів, коли на основі наданої онлайн-інформації статистична звітність формуватиметься автоматично. Перші такі звіти ми отримаємо в поточному році.

Додаток Business Intelligence дозволяє отримувати інформацію про те, скільки і яких пацієнтів



прикріплено до закладу, певного лікаря. Це фундамент для розрахунків НСЗУ. Пізніше капітаційні ставки внесуть до системи, після цього вона самостійно розраховуватиме, скільки коштів заробив конкретний ЗОЗ за конкретний день (відповідно до кількості пацієнтів і лікарів).

У разі укладання декларації з іншим лікарем попередня автоматично анулюється.

Паралельно МОЗ працює над гармонізацією eHealth із реєстрами Міністерства юстиції та Єдиним державним демографічним реєстром (ЄДДР), щоб дані з eHealth автоматично надходили до їхніх баз. Тоді, наприклад, у разі смерті пацієнта декларація автоматично анулюватиметься. Поки інтеграція не відбулася, зазначену роботу має виконувати реєстратор медичного закладу. При цьому всі припинені декларації зберігаються в системі.

Система не обліковує тимчасову відсутність лікаря (через хворобу, перебування у відпустці, на навчальних курсах): його декларації зберігаються, а питання про розподіл оплати праці фахівцям, які заміщають відсутніх, внутрішнім рішенням врегульовує ЗОЗ.

Декларація, підписана електронним цифровим підписом (ЕЦП), не редагується та вважається офіційним електронним документом.

Дані пацієнта (ПІБ і т. ін.) потрібно змінювати за допомогою коригування його реєстраційних даних. Доки eHealth не підключена до ЄДДР, це відбуватиметься шляхом подання нової декларації. Система ідентифікує, що декларація належить одній і тій же людині (попри зміну персональних даних).

Лікар не може спочатку заповнити паперову декларацію, а потім внести її в систему. Це принципово.

Декларація вноситься в електронну систему, потім роздруковується у двох примірниках: один видають пацієнту, другий — залишається в ЗОЗ.

У разі знеструєння електромережі, відключення води чи іншого форс-мажору, що блокує роботу ЗОЗ, персонал повинен дочекатися відновлення Інтернету / діяльності eHealth і здійснювати реєстрацію даних у встановленому порядку. Виняток — припинення функціонування ЦБД, що є малоімовірним і фактично спричинить колапс державного масштабу.

Усі події всередині системи фіксуються в журналі. Архітектура eHealth така, що відредагувати або видалити інкогніто окремий запис чи його частину неможливо. Система зареєструє всі спроби подібних змін.

Що планується зробити у 2018 році?

➤ **Нормативна база та стандарти.** МОЗ не тільки доопрацьовуватиме оперативну базу, але й паралельно вдосконалюватиме стратегії її функціонування, розроблятиме національні стандарти надання медичної допомоги.

Досі багато українських лікарів називають одну й ту саму хворобу по-різному і відображають це у своїх записах. Так не повинно бути. Слід вибирати відповідник за міжнародною класифікацією. Це унормує дані про пацієнта при передаванні від одного лікаря до іншого. Частину стандартів запозичимо із закордонної практики, частину — адаптуємо.

➤ **Розроблення компонентів.** Наявні компоненти eHealth — власність МОЗ. Їх розроблення здійснювалося за тією ж моделлю, що і ProZorro: спочатку на базі недержавних організацій, а потім з нульовим роялті систему абсолютно безплатно передали у власність держави.

На сьогодні МОЗ продовжує створювати нові системні компоненти. У 2018 р. очікується завершення розроблення електронного рецепта. Плануємо запровадити електронну медичну карту.

Щоб працювати з медичними даними, потрібно серед іншого отримати сертифікат комплексної системи захисту інформації (КСЗІ) Державної служби спеціального зв'язку та захисту інформації України.

➤ **Інтеграція з іншими державними реєстрами** (ЄДДР, Міністерства юстиції).

Щоб ЗОЗ міг користуватися eHealth, потрібно:

- мати комп'ютер (хоча б один на ЗОЗ) та підключення до Інтернету;
- обрати МІС (не за вказівкою «згори» — з обласного управління охорони здоров'я, а самостійно з тих 8 МІС, що представлені на офіційному сайті МОЗ);
- підключитися до ЦБД (реєструвати лікарів, а потім — пацієнтів).

Наразі це безкоштовно, купувати нічого не треба.

Уповноважені реєстратори й керівники ЗОЗ для роботи в eHealth повинні отримати ЕЦП — це єдина вимога до таких працівників.

Вимоги до комп'ютерного обладнання, його потужності залежать від того, яку МІС обрав заклад. Зараз внесення декларацій можливе через веб-інтерфейс. Із цим завданням здатен упоратися будь-який комп'ютер чи планшет.

Модель, коли держава не розробляє МІС, а займається лише ЦБД, передбачає існування на ринку конкуренції. Якщо наш розрахунок не спрацює і в тому чи іншому регіоні виникне монополія якоїсь МІС, це не доведе до добра. Тому МОЗ вимагає від обласних департаментів не нав'язувати керівникам ЗОЗ певні системи, а від розробників МІС — дотримуватися чесної конкуренції.

Питаннями внутрішньої етики опікується новостворена Асоціація eHealth, що об'єднує розробників МІС.

Інтерактив: пояснення від МОЗ

Чи містить ЦБД медичну інформацію? Ні. Вона лише включає персональні дані. Вони зберігатимуться в ЦБД (не в ЗОЗ) і надалі.

Як захищена інформація в ЦБД? Нині електронна система охорони здоров'я мігрує в Україну через створений державою дата-центр. Він має сертифікацію Державної служби спеціального зв'язку та захисту інформації України, повністю захищений сучасними засобами. МОЗ здійснило кілька кібератак та тестувань, до яких долучилися й міжнародні партнери. На основі перевірок дійшли висновку, що дані зберігаються надійно. Медичні дані, які з'являться пізніше, теж міститимуться в дата-центрі. Коли розпочнеться розроблення медичних модулів, то він вже матиме сертифікацію Державної служби спеціального зв'язку та захисту інформації України.



Рис. Функції осіб, які працюють в eHealth

Продовження на стор. 46.

Впровадження eHealth в Україні: реалії та перспективи

Продовження. Початок на стор. 45.

Які вимоги висуваються до МІС? Потрібно орієнтуватися на Регламент підключення МІС до ЦБД. Лаконічно їх можна описати так: сумісність із ЦБД, здатність постійно й безпечно працювати з нею. 8 МІС відповідають Регламенту, ще 2 — у процесі перевірки. Простий спосіб визначити, що поєднується МІС із ЦБД, — спробувати подати декларацію на сайті цієї системи.

Чи повинні отримувати ЗОЗ сертифікат КСЗІ? Коли в ЗОЗ будуть встановлюватися МІС, кожен із них повинен буде отримати сертифікат КСЗІ на систему як ціле (а МІС — відповідати цьому). Поточна робота з деклараціями можлива в межах існуючого правового поля.

Як узагальнюватиметься статистична інформація? Чи доведеться для цього керівнику ЗОЗ звертатися із запитом до ЦБД? Зараз керівники ЗОЗ та лікарі збирають статистичну інформацію в ручному режимі, вносять її у форми та передають МОЗ (потім вони передаватимуться НСЗУ та ЦБД). МІС, які з часом з'являться в кожному закладі, міститимуть модулі для внутрішніх даних (графік роботи лікарів, запас ліків, запис до лікаря), що зберігатимуться в закладі та будуть доступні для аналітики керівником. Інший модуль оброблятиме й передаватиме інформацію для ЦБД.

Чи потрібно сплачувати за користування МІС? Так. Наразі забезпечується безоплатність однієї з функцій — укладання декларацій для ЗОЗ первинної ланки, які не можуть швидко придбати МІС. У цьому

розробники системи йдуть користувачам назустріч, інші блоки необхідно буде купувати.

Чи потрібно все перереєструвати, якщо ЗОЗ змінює МІС? ЦБД «бачить» не МІС, а реєстраційні дані — ЕЦП, ЄДРПОУ закладу. Якщо ЗОЗ зареєструється зі своїм ЕЦП в іншому місці, система його розпізнає.

Як збирається статистика на рівні району або області? Звіт буде генеруватися автоматично на основі інформації, яка вноситься до системи. Дані у знеособленому вигляді потраплятимуть до НСЗУ. КМУ визначить окремий перелік категорій даних, які перебуватимуть у загальному доступі. Усі територіальні підрозділи з питань охорони здоров'я, МОЗ зможуть їх використовувати. У роботі з паперами на місцях відпаде потреба.

Вибір МІС: гра без правил?

Величезна кількість питань, які прозвучали на засіданні, стосувалася вимог до розробників МІС, що засвідчило: саме вони є основною «больовою точкою» для медиків.

Однак Павло Ковтонюк попередив, що МОЗ не надаватиме інструкцій щодо вибору МІС, комп'ютера і програмного забезпечення. Керівники ЗОЗ повинні прийняти такі рішення самостійно.

Андрій Канюка, координатор впровадження Helsi, вважає: «Якщо людина навчилася користуватися мобільним телефоном на системі Android, то адаптуватися до Apple — справа кількох днів. Змінити МІС — так само легко, тому що їхні інтерфейси майже однакові».

Проте фахівці, які вже розпочали процес приєднання до електронної системи, зіткнулися



з практичними труднощами. Андрій Заяць, керівник групи компаній IT4Medicine, прес-секретар Асоціації eHealth, зізнається: «Впровадження МІС і навчання персоналу — складний процес, що триває в середньому 6-12 міс, а перевчити фахівців ще тяжче. Крім того, у регіонах не вистачає ІТ-спеціалістів, немає в кого проконсультуватися. Тому вимоги від МОЗ (чек-лист) мають бути обов'язково!».

З позицією заступника міністра категорично не погодилася й Ірина Сисоєнко: «Місцеві органи влади по копійці відшукують кошти в бюджеті на комп'ютеризацію й працюють у режимі максимальної економії. Прохання сформулювати чіткі критерії — це не перекладання відповідальності на МОЗ, а бажання зрозуміти правила гри й попередити ризики втрати коштів і часу».

Ініціатори запровадження eHealth анонсують, що після автоматизації закладів медици звільняться від паперової тяганини, а пацієнтам не доведеться проводити експертизу нерозбірливого почерку лікарів і переказувати історію свого життя від першого зуба й дитячого щеплення. eHealth дозволить здійснювати фінансовий облік, контролювати забезпечення лікарень препаратами і сприятиме ліквідації корупційних схем. eHealth — важливий крок до медицини європейської якості!

Підготувала Ольга Радучич



Анкета читателя

Здоров'я України[®]
МЕДИЧНА ГАЗЕТА

Заполните анкету и отправьте по адресу:

Медична газета «Здоров'я України»,
03035, г. Киев, ул. Механизаторов, 2.

Укажите сведения, необходимые
для отправки тематического номера
«Урология. Нефрология. Андрология»

Фамилия, имя, отчество

Специальность, место работы

Индекс

город

село

район область

улица дом

корпус квартира

Телефон: дом.

раб.

моб.

E-mail:

* Я добровольно передаю указанные в анкете персональные данные ООО «Медична газета «Здоров'я України 21 сторіччя». Также даю согласие на их использование для получения от компаний (ее связанных лиц, коммерческих партнеров) изданий, информационных материалов, рекламных предложений, а также на включение моих персональных данных в базу данных компании, неограниченное во времени хранение данных.

Подпись

Нам важно знать ваше мнение!

Понравился ли вам тематический номер

«Урология. Нефрология. Андрология»?

Назовите три лучших материала номера

1.

2.

3.

Какие темы, на Ваш взгляд, можно поднять в следующих номерах?

Публикации каких авторов Вам хотелось бы видеть?

Хотели бы Вы стать автором статьи для тематического номера «Урология. Нефрология.

Андрология»?

На какую тему?

Является ли для Вас наше издание эффективным в повышении врачебной

квалификации?



АНОНС

С 13 по 16 июня в Амстердаме (Нидерланды) будет проходить ежегодный Европейский конгресс ревматологии (EULAR 2018). EULAR является важным событием мировой ревматологии, поскольку способствует взаимодействию между пациентами, врачами, учеными, специалистами здравоохранения и фармацевтической промышленностью. Кроме того, в рамках мероприятия будут представлены результаты инициатив EULAR School of Rheumatology, кампании «Не задерживайтесь, подключайтесь сегодня» и EULAR Strategy 2018-2023.

Подробная информация по адресу: <http://congress.eular.org/>

С 25 по 29 августа в Мюнхене (Германия) будет проходить ежегодный конгресс Европейского общества кардиологов, который соберет более 31 тыс. специалистов в области кардиологии из 150 стран мира. На конгрессе будут представлены результаты последних исследований с участием пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями. В центре внимания в этом году – клапанные пороки сердца.

Дополнительная информация доступна по адресу: <https://www.escardio.org/Marketing/ESC-congress-2018-advance-programme>

НОВОСТИ ВОЗ

Новое руководство по содействию практике грудного вскармливания в медицинских учреждениях на глобальном уровне

11 апреля Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) и ЮНИСЕФ выпустили новое руководство по расширению содействия практике грудного вскармливания (ГВ) в медицинских учреждениях, оказывающих услуги матерям и новорожденным, которое содержит 10 рекомендаций (шагов). Благодаря ГВ в первые два года жизни можно было бы ежегодно спасать более 820 тыс. детей в возрасте до пяти лет.

ГВ является важным условием для здоровья ребенка на протяжении всей его жизни. Оно также способствует снижению расходов медицинских учреждений, семей и правительств. ГВ в первый час после родов обеспечивает защиту новорожденного от инфекций и спасает его жизнь. Дети грудного возраста подвергаются повышенному риску смерти от диареи и других инфекций в случае, если они лишь частично находятся или вообще не находятся на ГВ. Оно также снижает риск развития рака молочной железы у матери.

Генеральный директор ВОЗ д-р Тедрос Адханом Гебрейесус подчеркнул, что факт обеспечения ГВ имеет жизненно важное значение для ребенка, поскольку от этого зависит, сможет ли он надлежащим образом развиваться, чтобы полностью реализовать свой потенциал.

В новом руководстве изложены практические шаги, которые необходимо предпринять странам для защиты, содействия и поддержки ГВ в медицинских учреждениях. В нем указывается, какую политику в области ГВ должны осуществлять больницы, очерчены компетенции персонала и родовые и послеродовые меры вмешательства. Также содержатся рекомендации в отношении ограниченного использования заменителей грудного молока, пребывания матери и ребенка в одной палате, кормления с учетом реакции ребенка, обучения родителей правильному использованию бутылочек и сосок и оказания поддержки при выписке матери с ребенком из больницы.

«Десять шагов» основаны на руководстве ВОЗ, выпущенном в ноябре 2017 г. под названием «Защита, содействие и поддержка грудного вскармливания в медицинских учреждениях, обслуживающих матерей и новорожденных».

Руководство на англ. языке доступно по адресу: <http://www.who.int/nutrition/publications/infantfeeding/bfhi-implementation/en/>

ВОЗ выразило обеспокоенность в связи с предполагаемым применением химического оружия в Сирии

ВОЗ выражает глубокую обеспокоенность в связи с сообщениями о возможно имевшем место факте применения токсичных химических веществ в городе Дума провинции Восточная Гута. По сообщениям партнеров по кластеру здравоохранения, после артиллерийского обстрела г. Думы около 500 человек были доставлены в учреждения здравоохранения с признаками и симптомами, характерными для отравления токсичными химическими веществами. В частности, у пострадавших было отмечено сильное раздражение слизистых оболочек, нарушение дыхания и работы центральной нервной системы. Сообщается о гибели более 70 человек, причем у 43 из них смерть наступила в результате развития симптомов, аналогичных таковым отравления высокотоксичными химическими веществами. Также сообщается, что в результате атаки пострадало два учреждения здравоохранения.

ВОЗ напомнило сторонам конфликта о закреплённом в резолюции 2286 (2016 г.) Совета Безопасности ООН требовании воздерживаться от нападений на медицинские учреждения и их персонал. Согласно нормам международного права, любой факт использования химического оружия для причинения вреда является незаконным.

С 2012 г. поступают спорадические сообщения об инцидентах в Сирии, связанных с химическими веществами. ВОЗ не имеет официальных полномочий на выполнение судебной экспертизы в случае применения химического оружия. В подобных ситуациях задачей ВОЗ является проведение эпидемиологического расследования и, в случае необходимости, принятие мер реагирования в области общественного здравоохранения. В период до инцидента ВОЗ помогает наладить готовность на местах, содействуя обучению и подготовке медицинских работников, а также обеспечению необходимым оборудованием, медикаментами, расходными материалами и средствами защиты.

ВОЗ участвует в обеспечении готовности в сфере общественного здравоохранения на случай использования химического оружия с 2012 г. — момента поступления первых сообщений о его применении.

Так, ВОЗ поддерживает стратегические запасы средств индивидуальной защиты для медицинских работников и антидотов и при необходимости обеспечивает их поставки в опорные больницы на территории Сирии. Более 800 сирийских врачей прошли углубленную подготовку по оказанию помощи в случае отравления химическими веществами.

С 2014 г. ВОЗ поставляет антидоты к нервно-паралитическим отравляющим веществам. В 2017 г. в осажденные районы сельских пригородов Дамаска, включая г. Думу, в частности, доставляли атропин – лекарство, необходимое при лечении поражения нервно-паралитическими отравляющими веществами. От поражения хлором и отравляющими веществами кожно-нарывного действия антидота не существует, и пострадавшим предоставляется симптоматическое лечение.

С июня 2017 г. ВОЗ поставляет на север Сирии аптечки для оказания комплексной помощи при поражении химическими отравляющими веществами, куда входят атропин, оксимы, сальбутамол и другие лекарственные средства. В 2017 г. ВОЗ направила в опорные больницы 1500 наборов средств индивидуальной защиты. Ввиду риска, которому подвержены гуманитарные работники в Сирии, ВОЗ опубликовала памятки по самозащите и предоставила своим сотрудникам типовые инструкции.

Официальный адрес ВОЗ: www.fda.gov

НОВОСТИ FDA

FDA одобрило новый препарат для лечения псориаза

22 марта Агентство по контролю за качеством продуктов питания и лекарственных средств США (US Food and Drug Administration – FDA) одобрило применение препарата Илюмиа/Ilumya (тилдракизумаб) для лечения взрослых пациентов с умеренным и тяжелым бляшечным псориазом, которым показана системная или фототерапия. Препарат Илюмиа избирательно связывается с субъединицей p19 интерлейкина 23 (IL-23) и ингибирует его взаимодействие с рецептором IL-23, что приводит к ингибированию высвобождения провоспалительных цитокинов и хемокинов. Препарат Илюмиа вводят подкожно в дозе 100 мг в течение 12 нед после введения первоначальных доз на 0-й и 4-й нед.

Одобрение FDA основывается на результатах программы клинических исследований III фазы reSURFACE. В двух многоцентровых рандомизированных двойных слепых плацебо-контролируемых исследованиях приняли участие 926 взрослых пациентов, которые получали исследуемый препарат или плацебо. Прием Илюмиа позволил добиться значительного улучшения состояния пациентов по показателю PASI 75 на 12-й нед после двух доз по сравнению с плацебо. PASI 75 достигли 74% пациентов на 28-й нед после трех доз, 84% пациентов — на 64-й нед по сравнению с 22% пациентов, принимающих плацебо. Среди пациентов с показателем PGA (общая оценка состояния) «четкий» или «минимальный» на 28-й нед 69%, получавших Илюмиа, сохранили ответ на 64-й нед, тогда как в группе плацебо этот показатель был равен 14%.

Препарат Илюмиа противопоказан пациентам с предшествующей серьезной реакцией гиперчувствительности к тилдракизумабу или любому из вспомогательных веществ.

Данный препарат не следует назначать пациентам с инфекцией в клинически выраженной активной фазе до тех пор, пока инфекция не будет до конца вылечена. Также необходимо обследовать пациентов на предмет наличия туберкулезной инфекции.

Перед назначением препарата Илюмиа необходимо решить вопрос об отводе от всех соответствующих возрасту прививок в соответствии с действующими правилами иммунизации.

Среди наиболее распространенных нежелательных реакций, связанных с применением препарата, отмечаются инфекции верхних дыхательных путей, реакции в месте инъекции и диарея. Кроме того, к побочным эффектам относят головокружение и боли в конечностях.

Препарат производит компания Sun Pharmaceutical Industries.

Официальный адрес FDA: www.fda.gov

EASL представила новое руководство по ведению пациентов с вирусным гепатитом С

В журнале Journal of Hepatology были опубликованы новые рекомендации по ведению пациентов с хроническим или острым вирусом гепатита С (ВГС), разработанные Европейской ассоциацией по изучению печени (EASL). Они основаны на новых методах лечения и препаратах, одобренных Европейским агентством по лекарственным средствам (EMA) и другими национальными европейскими агентствами. Следует отметить, что Американская ассоциация по изучению заболеваний печени и Общество инфекционных заболеваний США обновили свои рекомендации по лечению ВГС еще в сентябре 2017 года.

Согласно новым рекомендациям, обоснованным является использование упрощенных схем лечения ВГС противовирусными средствами прямого действия (DAA) и режима терапии без включения рибавирина и интерферона. Подчеркивается, что все пациенты с ВГС должны быть рассмотрены в качестве кандидатов для медикаментозной терапии, включая лиц, которые не смогли добиться устойчивого вирусологического ответа после предшествующего лечения. Члены экспертной группы считают, что лечение новыми пангенотипическими режимами может быть начато без определения генотипа и подтипа вируса. Из-за высокой вирусологической эффективности пангенотипических препаратов, простоты их использования, безопасности и переносимости антивирусные режимы прямого действия без применения рибавирина должны использоваться для лечения инфицированных вирусом гепатита С пациентов без цирроза или с компенсированным циррозом.

Рекомендованные DAA, одобренные в Европе, включают:

- пангенотипические препараты или комбинации препаратов – 1 р/день 400 мг софосбувира (Совальди/Sovaldi); 1 р/день 400 мг софосбувира / 100 мг велпарасвира (Эпклуза/Epclusa); 3 р/день 100 мг глекапревира / 40 мг пибрентасвира (Мавирет/Mavyret);
- генотипические препараты или лекарственные комбинации – 1 р/день 400 мг софосбувира / 90 мг вилпасвира; 75 мг паритапревира / 12,5 мг омбатасвира / 50 мг ритонавира (Викейра пак/Viekira Pak).

Руководство на англ. языке доступно по адресу: [http://www.journal-of-hepatology.eu/article/S0168-8278\(18\)31968-8/fulltext](http://www.journal-of-hepatology.eu/article/S0168-8278(18)31968-8/fulltext)

Подготовила **Ольга Татаренко**

Тамсулозин у лікуванні доброякісної гіперплазії передміхурової залози в рутинній клінічній практиці

З проблемою утрудненого сечовипускання й частих до нього позивів стикається більшість чоловічої популяції у віці понад 60 років. Саме ці симптоми є зазвичай першими й головними під час діагностики такого захворювання, як доброякісна гіперплазія передміхурової залози (ДГПЗ). Тому лікар будь-якого рівня надання медичної допомоги (як первинної, так і високоспеціалізованої ланки) має приділяти увагу пацієнтам зі згаданими симптомами, надавати рекомендації щодо лікування цього стану та профілактики виникнення ускладнень.

ДГПЗ як соціально-медична проблема сучасності

Доброякісна гіперплазія передміхурової залози — це вікове інволютивне захворювання, що характеризується розростанням периретрального відділу передміхурової залози (ПЗ) й призводить до обструкції нижніх сечових шляхів. Цей діагноз є гістологічним. Клінічно ДГПЗ проявляється частим сечовипусканням, імперативними позивами до сечовипускання, утрудненим сечовипусканням, відчуттям неповного спорожнення сечового міхура, ніктурією (переважанням нічного діурезу над денним).

Зазвичай це захворювання, як вже було вказано, виникає в осіб >60 років, проте сьогодні увагу потрібно приділяти й чоловікам більш молодого віку, в яких ще немає вираженої клінічної симптоматики й ускладнень. Серед пацієнтів у віці від 50 до 60 років близько 50%, а у віці від 30 до 40 років — не менше як 8-10% мають ДГПЗ (Vuichoud C., Loughlin R.K., 2015). В Україні частота захворювання становить 11% випадків серед чоловіків зрілого віку (40-49 років) та близько 81% — старечого (80 років) (Лопаткин Н.А., 1999). Зі зростанням частки чоловіків середнього, похилого й старечого віку в суспільстві можна очікувати подальше зростання пацієнтів цієї категорії.

Питання діагностики й лікування ДГПЗ завжди було вкрай актуальним, але значний приріст патології останніми роками зробив це захворювання проблемою не лише урологів, а й лікарів майже всіх спеціальностей. Найперше це стосується сімейних лікарів, адже подальша доля пацієнта залежить від первинного його контакту з лікарем.

Лікування хворих із ДГПЗ має не лише покращити якість життя пацієнта, але й запобігти прогресуванню захворювання. Сучасна стратегія лікування вказаної патології включає зміну способу життя, фармакотерапію, фітотерапію та, за показами, хірургічне лікування. Вибір методу ґрунтується на оцінці загального стану пацієнта, вираженості симптомів і наявності супутніх захворювань.

Пацієнти без виражених клінічних проявів і порушення щоденної активності потребують лише подальшого спостереження з обов'язковим щорічним оглядом. До осіб з тяжкими симптомами можна застосовувати як консервативну, так і хірургічну стратегію лікування. Спочатку, згідно із сучасними протоколами, всі хворі мають бути детально поінформовані про їхнє захворювання, рекомендації щодо змін способу життя та про можливі варіанти подальшої терапії.

Сучасні методи лікування ДГПЗ

Зазвичай першим кроком вважається медикаментозна терапія. Сьогодні для лікування пацієнтів із ДГПЗ застосовуються наступні класи препаратів: блокатори α_1 -адренорецепторів; інгібітори 5- α -редуктази; інгібітори фосфодіестерази 5-го типу; антимускаринові засоби; агоністи β_2 -адренергічних рецепторів. Проте, за даними останніх досліджень, нові препарати з різними механізмами дії не є принципово кращими за традиційні ліки, представником яких є тамсулозин (Dahm P., 2017). Останній, до речі, впродовж тривалого часу залишається еталонним препаратом, з яким порівнюють майже всі новосинтезовані медикаменти для лікування ДГПЗ.

Американська урологічна асоціація (American Urological Association, AUA) рекомендує вдаватися до хірургічного втручання лише за відсутності відповіді на медичне лікування або за наявності ускладнень, як-от:

- гематурія;
- камені в сечовому міхурі;
- рецидивуючі інфекційні захворювання сечовидільної системи;

- ниркова недостатність;
- хронічне нетримання сечі.

Сьогодні в хірургічній практиці застосовується багато оперативних втручань у лікуванні ДГПЗ, починаючи від відкритих операцій і закінчуючи мініінвазивними процедурами. Золотим стандартом оперативного втручання в пацієнтів із таким станом в усьому світі залишається трансуретральна резекція ПЗ (Carnevale F.C., 2015).

Що ж до медикаментозного лікування, препаратами першого ряду в пацієнтів із ДГПЗ, що супроводжується затримкою сечовипускання, є α_1 -адреноблокатори. Очевидна ефективність, швидка позитивна динаміка стану пацієнта й мінімальна кількість побічних реакцій слугують підставою вважати вказану групу препаратів оптимальною для масового застосування в клінічній практиці.

Відомо, що α -адренорецептори розташовані в багатьох органах і тканинах людського організму. Виділяють α_1 - та α_2 -адренорецептори, кожен з яких має три підтипи. Підтип α_{1a} -адренорецепторів розташований переважно в ділянці шийки сечового міхура, простатичного відділу уретри, у капсулі та стромі ПЗ. Такі неселективні α -адреноблокатори, як, наприклад, празозин, мали багато системних побічних дій (запаморочення, нудота, гіпотензія тощо). Тому на найбільшу увагу заслуговує тамсулозин — селективний інгібітор α_1 -адренорецепторів. Згідно з клінічними даними він забезпечує відносно швидке зменшення симптомів і зростання максимальної об'ємної швидкості потоку сечі, не впливає на рівень артеріального тиску та не взаємодіє з гіпотензивними препаратами (Беловол А.Н., Лесовой В.Н., 2014).

Тамсулозин блокує $\alpha_1A/D-AR$, розташовані у стромі ПЗ, простатичному відділі уретри та шийці сечового міхура, і не чинить впливу на α_1B-AR , що містяться у стінках крупних кровоносних судин. Ця властивість препарату дозволяє отримати максимальний ефект по відношенню до СНСШ без впливу на судинний тонус і системний артеріальний тиск (АТ). Так, з метою виявлення частоти судинних побічних ефектів (НБ) α_1 -АБ, що застосовувалися для лікування ДГПЗ/СНСШ, було проведено масштабний метааналіз 25 тривалих (4-24 тиж) подвійних сліпих плацебо-контрольованих досліджень. У результаті виявилось, що серед препаратів цієї групи тільки тамсулозин не призводив до збільшення вірогідності розвитку судинних НБ у вигляді запаморочення, гіпотензії та знепритомнення (Nickel J.C. et al., 2008). Це дає змогу призначати тамсулозин без попереднього титрування дози, яке є необхідним для більшості α_1 -АБ; з першого дня лікування пацієнта оптимальна доза тамсулозину становить 0,4 мг 1 раз на добу. Отже, враховуючи той факт, що серед пацієнтів із ДГПЗ/СНСШ переважна більшість має коморбідну кардіоваскулярну патологію, застосування ними тамсулозину супроводжується значно меншою кількістю НБ.

Тамсулозин у лікуванні ДГПЗ: доказова медицина

Одним із перших багатоцентрових рандомізованих сліпих досліджень, в яких вивчалися ефективність і безпека тамсулозину в лікуванні ДГПЗ, стало дослідження НУСАТ (Roehrborn C.G., Oesterling J.E., 1996). Покращення якості життя хворих, нормалізація показників сечовипускання, виявлені в ході дослідження, сприяли активному впровадженню препарату в клінічну практику й подальшому науковому пошуку.

Сучасні дослідження підтверджують, що тамсулозин є препаратом першої лінії при ДГПЗ, він єдиний серед α -адреноблокаторів рекомендований для комбінованої

терапії з інгібітором фосфодіестерази 5-го типу (дутастеридом). При цьому кількість побічних реакцій така ж сама, що й при монотерапії (Wu Y. et al., 2016). Протягом 12 тиж застосування тамсулозину спостерігається висока ефективність і відсутність небажаних явищ (Chung J.H., Oh C.Y., 2018). Вітчизняні вчені Є.А. Литвиненко і В.Є. Литвиненко повідомляють про зростання максимальної швидкості потоку сечі з $9,4 \pm 0,5$ до $13,2 \pm 0,8$ мл/с, зменшення кількості залишкової сечі з $72,6 \pm 12,4$ до $30,4 \pm 6,8$ мл і покращення якості життя хворих після 1 міс вживання тамсулозину. Водночас було виявлено добру переносимість препарату.

Один із метааналізів ефективності й безпеки монотерапії різних препаратів у лікуванні ДГПЗ включав 58 548 учасників і 124 дослідження загалом. Проведене лікування оцінювалося на основі визначення балів за міжнародною шкалою оцінки простатичних симптомів (IPSS, International Prostate Symptom Score) та максимальної об'ємної швидкості потоку сечі (Peak Urinary Flow Rate, PUV). У підсумку автори дослідження стверджують, що найкращими за ефективністю та відсутністю побічної дії виявився тамсулозин (Jin-Qiu Y., Chen M., 2015). В іншому дослідженні порівнювали вплив тамсулозину та силденафілу на м'язевий тонус ПЗ. В осіб похилого та старечого віку тамсулозин виявився ефективнішим (Lee S.N., 2017).

Ще в двох плацебо-контрольованих подвійних сліпих дослідженнях також було продемонстровано високу ефективність тамсулозину. Дія препарату оцінювалася за опитувальником АUA та показником PUV. Дві групи пацієнтів отримували по 0,8 мг і 0,4 мг тамсулозину відповідно, а контрольна — плацебо. Дослідження тривало 13 тижнів. В обох групах спостерігалось зменшення симптомів за шкалою АUA (табл.). В обох групах спостерігалось зростання пікової швидкості сечовипускання на відміну від плацебо, проте між групами значущої різниці не було (Narayan P., 2005).

Деякі дослідження продемонстрували однакову ефективність силденафілу та тамсулозину, але кількість випадків виникнення такої побічної реакції, як порушення еякуляції, частіша під час прийому першого препарату, тому його використання може бути проблематичним у сексуально активних чоловіків (Pande S., 2014). Згідно з іншими даними тамсулозин призводить до значного покращення еректильної функції (Shelbaia A., Elsaied W.M. et al., 2013).

Фармакокінетичні особливості тамсулозину

При пероральному прийомі засвоюється >90% тамсулозину. Час досягнення максимальної концентрації препарату в крові (T_{max}) становить 4-5 год після прийому натще, та 6-7 — після прийому з їжею. Прийом натщесерце супроводжується також більшою біоактивністю та піковою концентрацією (C_{max}) цього лікарського засобу. З білками плазми крові тамсулозин зв'язується на 99%. Тамсулозин трансформується в печінці цитохромом P450, і лише 10% дози препарату виділяється нирками в незміненому вигляді. Взаємодій з іншими препаратами на рівні цитохрому P450 і мікросом печінки не встановлено, що дуже важливо в лікуванні осіб похилого віку, які приймають одночасно декілька лікарських засобів. Час напіввиведення тамсулозину в здорових людей становив 9-13 год, у цільовій популяції — 14-15 годин. Цей показник може бути збільшений в осіб похилого й старечого віку. Треба пам'ятати, що терапевтична дія тамсулозину розпочинається через 2-3 дні від початку застосування та досягає максимального ефекту до 2-го тиж прийому препарату. Отже, перевагою тамсулозину є стабільність фармакокінетики незалежно від порушень функції печінки та нирок, а також низька вірогідність лікарських взаємодій.

Необхідно зазначити, що високі ефективність і профіль безпеки та можливість використання широким колом пацієнтів роблять тамсулозин препаратом вибору при лікуванні ДГПЗ.

Ринок лікарських засобів України пропонує тамсулозин вітчизняного виробництва — препарат Тамсулід® від ПАТ НВЦ «Борщагівський ХФЗ» (м. Київ). Безсумнівно, вибір тамсулозину за наявності ДГПЗ є найбільш обґрунтованим з позицій доказової медицини. Новітні умови виробництва, відповідність якості препарату міжнародним стандартам і доступна цінова політика дозволили препарату Тамсулід® зайняти гідну нішу на фармацевтичному ринку України та стати препаратом вибору для широкого кола пацієнтів незалежно від їхнього віку й наявності супутньої патології.

Підготував **Валерій Палько**

Тамсулід

БХФЗ

Одна капсула містить тамсулозину гідрохлориду - 0,4 мг



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



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

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

Тамсулід. Р.П. МОЗ № UA/16198/01/01 від 01.08.2017. Капсули з модифікованим вивільненням, в капсулі містяться пелети. **Склад:** 1 капсула містить тамсулозину гідрохлориду, у перерахуванні на безводну речовину 0,4 мг. **Фармакотерапевтична група.** Засоби, що застосовуються в урології. Код АТС G04C A02. **Фармакологічні властивості.** Механізм дії тамсулозину зумовлений селективним конкурентним зв'язуванням з постсинаптичними α_1 -адренорецепторами, зокрема з підтипами α_{1A} та α_{1D} , що призводить до зниження тону гладенької мускулатури передміхурової залози, шийки сечового міхура, простатичної частини уретри та поліпшення виділення сечі. **Показання.** Лікування функціональних розладів з боку нижніх сечовивідних шляхів при доброякісній гіперплазії простати. **Протипоказання.** Гіперчутливість до тамсулозину гідрохлориду або до будь-якої з допоміжних речовин; ортостатична гіпотензія в анамнезі; виражена печінкова недостатність. **Побічні реакції.** **Нервова система:** часто – запаморочення; нечасто – головний біль; рідко – непритомність. **Серцево-судинна система:** нечасто – тахікардія, ортостатична гіпотензія, відчуття серцебиття. **Респіраторні порушення:** нечасто – риніт. **Травний тракт:** нечасто – запор, діарея, нудота, блювання. **Шкіра та підшкірна клітковина:** нечасто – свербіж, висипання, кропив'янка; рідко – ангіоневротичний набряк. **Інші:** нечасто – порушення еякуляції (ретроградна еякуляція), астенія; дуже рідко – пріапізмізм. **Категорія відпуску.** За рецептом. Зберігати в недоступному для дітей місці. **Упаковка.** По 10 капсул у блістері. По 3 блістери в пачці. **Повна інформація про лікарський засіб в інструкції для медичного застосування.**

www.bcprp.com.ua

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

Клинический случай эозинофильного цистита с хронической задержкой мочи

Эозинофильный цистит – редкое воспалительное заболевание мочевого пузыря, этиология, патогенез и лечение которого окончательно не известны. Зачастую дизурия и гематурия являются наиболее распространенными симптомами. В статье сообщается о редком случае хронической задержки мочи и повторной катетеризации.

67-летний мужчина был госпитализирован с острой задержкой мочи и интермиттирующей макрогематурией, продолжающейся в течение 2 недель. Уретральная катетеризация с последующей тактикой наблюдения вслед за удалением катетера была успешной. В общем анализе крови была выявлена эозинофилия; данные компьютерной томографии мочеполювой системы с контрастированием продемонстрировали утолщение стенки мочевого пузыря и уменьшение размера предстательной железы. При проведении цистоскопии определялся воспалительный отек в области передней стенки, остальная слизистая оболочка была без особенностей. Пациенту была проведена трансуретральная биопсия участка поражения, гистологическое исследование биоптата показало признаки эозинофильного цистита. Несмотря на многочисленные схемы лечения, содержащие кортикостероиды и антигистаминные препараты, у больного наблюдались повторные задержки мочи примерно 1 раз в месяц. Спустя 6 месяцев была начата терапия бетанехолом, которая позволила отсрочить процедуру катетеризации на срок до 2 лет. Насколько известно, это первый случай успешного использования бетанехола в качестве лечения эозинофильного цистита с хронической задержкой мочи.

Актуальность

Эозинофильный цистит, впервые описанный в 1960 году, является редким заболеванием мочевого пузыря. Гистологический диагноз учитывает трансмуральное воспаление мочевого пузыря, преимущественно с эозинофилией. Клинически данная форма цистита характеризуется частым мочеиспусканием, дизурией, гематурией и болью в надлобковой области. Менее частые проявления могут включать задержку мочи, симптомы патологии желудочно-кишечного тракта, недержание мочи, лихорадку, кожную сыпь, пневматурию и ночной энурез. Пациенты с эозинофильным циститом зачастую имеют общие симптомы и клинические данные с инфекциями мочевыводящего тракта, злокачественными заболеваниями и патологией нижних мочевыводящих путей.

Несмотря на то что этиология данного заболевания не ясна, в большинстве случаев для эозинофильного цистита характерно наличие аллергии или повреждение стенки мочевого пузыря. Окончательного консенсуса по поводу лечения пока не существует, но обычно действенные методы лечения включают в себя глюкокортикостероиды и антигистаминные лекарственные средства.

Насколько известно, приведенный клинический случай пациента с эозинофильным циститом и хронической задержкой мочи, не контролируемой стандартной терапией, но с эффективным результатом в ходе лечения бетанехолом, является определенно редким.

Описание клинического случая

Ранее здоровый 67-летний мужчина был госпитализирован с симптомами острой задержки мочеиспускания и интермиттирующей макрогематурией, которые наблюдались у него в течение 2 недель. В анамнезе заболевания у пациента не было бронхиальной астмы, гипертонической болезни, сахарного диабета, лекарственной аллергии, а также каких-либо других урологических проблем. При физикальном осмотре патологических изменений обнаружено не было.

Результаты лабораторных исследований: общий анализ крови показал эозинофилию (10%), биохимические показатели находились в пределах нормы; в общем анализе мочи – эритроцитурия (25–30 эритроцитов в поле зрения), лейкоцитурия

(10–15 лейкоцитов в поле зрения) и небольшое количество эпителиальных клеток; бактериальный посев мочи – отсутствие роста патогенной микрофлоры.

Результаты инструментальных исследований: при компьютерной томографии – утолщение передней стенки мочевого пузыря и уменьшение размеров предстательной железы; при цистоскопии – эритематозное поражение слизистой оболочки в области передней стенки, отсутствие признаков обструкции предстательной железы (рис. 1); результаты холодной биопсии показали диффузную инфильтрацию слизистой оболочки эозинофилами (рис. 2); иммуногистохимическое исследование выявило окрашивание CD44 по всей толщине переходного эпителия (рис. 3).

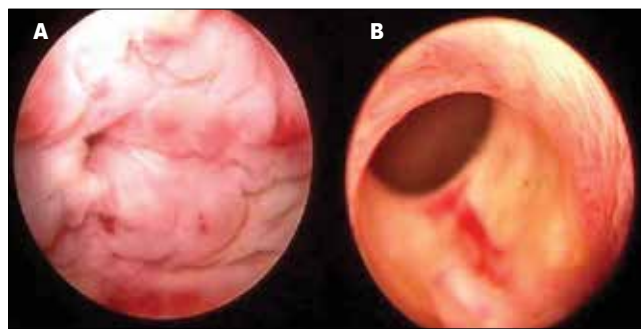


Рис. 1. Цистоскопия выявила эритематозное поражение слизистой оболочки в области передней стенки, отсутствие признаков обструкции предстательной железы
А – передняя стенка мочевого пузыря; В – простатическая часть уретры

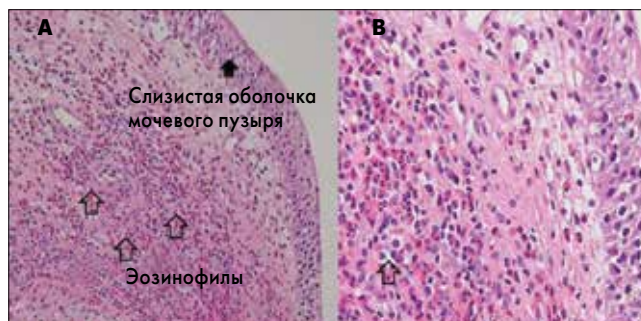


Рис. 2. Инфильтрация подслизистой оболочки мочевого пузыря многочисленными эозинофилами
окрашивание гематоксилин-эозином, ×200 (А); ×400 (В)

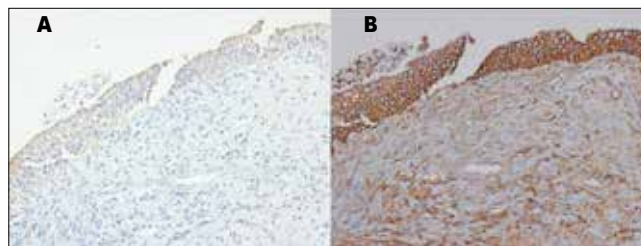


Рис. 3. Иммуногистохимическое исследование образца, полученного при цистоскопии
А – окрашивание ограничивается поверхностным клеточным слоем цитокератина 20, ×200; В – окрашивание по всей толщине переходного эпителия CD44, ×200

Пациенту была проведена уретральная катетеризация в течение 3 дней с последующей тактикой наблюдения вслед за удалением катетера (trial without catheter – TWOC), которая была успешной. Также больной получал преднизолон с постепенным снижением дозировки каждые 5 дней (30, 20 и 10 мг внутрь) в комбинации с пероральным гидроксизинем 30 мг 3 раза в день.

В ходе уродинамического исследования не наблюдалось недержания мочи, обструкции нижних мочевых путей или эпизодов гематурии. Тем не менее пациент повторно обратился за помощью с симптомами задержки мочеиспускания спустя 1 месяц. Повторная уретральная катетеризация с последующим TWOC была успешной. При цистоскопии было выявлено исчезновение предыдущего аномального поражения

слизистой оболочки. Больному была увеличена доза преднизолона до 40 мг в течение 6 месяцев из-за повторяющихся эпизодов задержки мочеиспускания, происходящих примерно раз в месяц. После седьмого рецидива задержки было добавлено 50 мг бетанехола.

В результате данной терапии пациент перестал нуждаться в катетеризации в течение 2 лет. За это время доза преднизолона была снижена до 5 мг в день и прием гидроксизина был прекращен. Спустя два года пациенту отменили бетанехол с целью подтверждения влияния данного лекарственного средства на эозинофильный цистит. Через 7 дней после отмены препарата пациент поступил в отделение неотложной помощи с острой задержкой мочи, вследствие чего было решено вернуть прием бетанехола.

Обсуждение

Насколько известно, в данной статье описан первый клинический опыт назначения бетанехола в качестве лечения эозинофильного цистита у взрослого пациента с хронической задержкой мочи и отсутствием ответа на преднизолон. Его уродинамическое исследование не продемонстрировало каких-либо признаков недостаточности детрузора или обструкции мочевых путей, однако он страдал от рецидивов задержки мочеиспускания.

Доктором Karina Mosholt и ее коллегами был проведен поиск литературы в PubMed с 2003 по 2013 год. Они изучили 56 случаев эозинофильного цистита. Наиболее распространенными симптомами были учащенное мочеиспускание, дизурия и недержание мочи в 33 случаях (59%). Острая задержка мочи была зарегистрирована в шести (11%) случаях, однако не было данных о рецидивах задержки.

Из-за редкой встречаемости эозинофильного цистита его лечение не стандартизировано, поэтому методы и курс лечения варьировались во всех опубликованных случаях. Наиболее часто применялись кортикостероиды и антигистаминные препараты, но у 20% пациентов цистит оставался резистентным к терапии. Также были приведены другие варианты лечения, такие как нестероидные противовоспалительные средства, спазмолитические препараты, блокаторы α-адренорецепторов, циклоспорин и даже хирургическое вмешательство.

Первоначально предполагалось, что в более ранних исследованиях наиболее очевидной причиной рецидива была недостаточная доза глюкокортикоидов. Исходя из этого группой доктора Mosholt доза преднизолона была повышена. Тем не менее у пациента сохранялись рецидивы, и задержка мочи прекратилась только после того, как добавили терапию бетанехолом.

Бетанехол является м-холиномиметиком, производным карбаминовой кислоты, который селективно стимулирует мускариновые рецепторы без какого-либо влияния на никотиновые рецепторы. Мускариновые рецепторы в мочевом пузыре в свою очередь стимулируют сокращение мочевого пузыря и выделение мочи. Бетанехол вводят при задержке мочи в случае применения общих анестетиков, диабетической невропатии мочевого пузыря или побочного эффекта антидепрессантов. Механизм, с помощью которого бетанехол помогает уменьшить симптомы эозинофильного цистита, не ясен. Исследователи предполагают, что эозинофильное воспаление при цистите приводит к дисфункции мускариновых рецепторов мочевого пузыря.

Таким образом, в данной статье впервые описан редко встречающийся клинический случай пациента с эозинофильным циститом, страдающего хронической задержкой мочеиспускания, не контролируемой кортикостероидами и антигистаминными препаратами, но получившего хороший эффект от терапии бетанехолом.

ResRepUrol. 2017; 9: 51-53.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5367453/>

Перевела с англ. Мария Левчишина

Ін'єкційна ефективність в таблетках*9

при циститах і пієлонефритах¹



astellas

Супракс® Солютаб® Цефаксим

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

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

1. Інструкція для медичного застосування лікарського засобу Супракс® Солютаб® (РП. №04/1191/01/01 від 22.11.2016). 2. Снякова Л.А., Косова И.В. Антибактериальная терапия неосложнённых инфекций мочевых путей. Consilium medicum, 2014 (16), №7, с. 29-33. 3. Kresken M. et al. Clin Microbiol Infect. 2016; 22:63.e1-63.e5. 4. Стратегия и тактика рационального применения антибактериальных средств в амбулаторной практике: Евразийские клинические рекомендации / под ред. С. В. Яковлева, С. В. Сидоренко, В. В. Рафальского, Т. В. Спичак. М.: Издательство «Пре100 Принт», 2016 – 144 с. 5. Палагин И.С. и соавт. Антибиотикорезистентность возбудителей внебольничных инфекций мочевых путей в России. Клин микробиол антимикроб химиотер 2012, Том 14, № 4, с. 280-302. 6. Гаджиева З.К. Особенности подхода к диагностике и лечению рецидивирующих инфекций мочевыводящих путей. Урология, 2013, №3, с. 84-91. 7. Stone J.W. et al. Cefixime, in-vitro activity, pharmacokinetics and tissue penetration of antimicrobial chemotherapy (1989) 23, 221-228. 8. Leroy A. Antimicrob. Agents Chemother. 1995, 39 (6): 1240-1242. 9. Яковлев С.В., Доганов Е.В. Аспекты эффективности антибиотиков. Справочник поликлинического врача. №6, 2014 г., стр. 4-6.

* Антибиотики в лекарственной форме «таблетки, что диспергируются» обеспечивают створенню крові концентрації активної речовини, що співставна з ін'єкційними лікарськими формами, як наслідок, демонструють «ін'єкційну ефективність», тобто ефективність, що співставна з ефективністю парентеральних форм лікарських засобів.



UAV/1912/01/01 від 22.11.2016

ІНСТРУКЦІЯ для медичного застосування лікарського засобу СУПРАКС® СОЛЮТАБ®

Склад: діюча речовина: цефаксим; 1 таблетка містить 400 мг цефаксиму (у вигляді цефаксиму тригідрату); допоміжні речовини: целюлоза мікрокристалічна, гідроксипропілцелюлоза низькозаміщена, кремнію діоксид колоїдний безводний, повідон, ароматизатор полуничний (FA 15757 та PV 4284), магнію стеарат, сахарин кальцію, барвник оранжево-жовтий S (E 110). **Лікарська форма.** Таблетки, що диспергуються. **Основні фізико-хімічні властивості:** довгаста таблетка біло-оранжевого кольору з рискою з обох боків, із запахом полуниці. **Фармакотерапевтична група.** Антибіотики групи цефалоспоринов III покоління. Код АТХ J01D D08. **Фармакологічні властивості.** **Фармакокінетика.** Механізм дії. Напісінтетичний антибіотик із групи цефалоспоринов III покоління для прийому внутрішньо. Має бактерицидну дію. Механізм дії пов'язаний із пригніченням синтезу клітинної стінки бактерій. Цефаксим стійкий до дії бета-лактамаз, що продукуються багатьма грампозитивними і грамнегативними бактеріями. Спектр активності. Грампозитивні бактерії: *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus agalactiae*, *Gramnegativni bakterii:* *Neisseria gonorrhoeae*, *Moraxella catarrhalis*, *Haemophilus influenzae*, *Haemophilus parainfluenzae*, *Escherichia coli*, *Proteus mirabilis*, *Proteus vulgaris*, *Klebsiella pneumoniae*, *Klebsiella oxytoca*, *Pasteurella multocida*, *Providencia spp.*, *Salmonella spp.*, *Shigella spp.*, *Citrobacter amalonaticus*, *Citrobacter diversus*. До препарату стійкі *Pseudomonas spp.*, *Enterococcus spp.*, *Listeria monocytogenes*, більшість стафілококів (у т.ч. метицилінорезистентні штами), *Bacteroides fragilis* і *Clostridium spp.* **Активність щодо Enterobacter spp. і Serratia marcescens** варіабельна. В умовах клінічної практики цефаксим активний щодо грампозитивних бактерій: *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes*; грамнегативних бактерій: *Haemophilus influenzae*, *Moraxella (Branhamella) catarrhalis*, *Escherichia coli*, *Proteus mirabilis*, *Neisseria gonorrhoeae*. **Фармакокінетика.** **Абсорбція.** При прийомі внутрішньо біодоступність становить 30-50 % і не залежить від прийому їжі. Максимальна концентрація у дорослих після перорального прийому в дозі 400 мг досягається через 3-4 години і становить 2,5-4,9 мкг/мл, після прийому в дозі 200 мг – 1,49-3,25 мкг/мл. Прийом їжі на абсорбцію препарату із травного тракту істотно не впливає. **Розподіл.** Після разового внутрішньовенозного введення 200 мг цефаксиму об'єм розподілу становив 6,7 л, при досягненні рівноважної концентрації – 16,8 л. З білками плазми крові зв'язується приблизно 65 % препарату. Найвищі концентрації препарату утворює в сечі і жовчі. Цефаксим проникає через плаценту. Концентрація в крові пупочного канатика досягла 1/6-1/2 концентрації препарату в сироватці крові матері; у грудному молоці препарат не визначався. **Метаболізм і виведення.** Період напіввиведення у дорослих і дітей становить 3-4 години. Препарат не метаболізується у печінці; 50-55 % від прийнятої дози виводиться із сечею в незміненому вигляді протягом 24 годин. Приблизно 10 % цефаксиму виводиться з жовчю. **Фармакокінетика в особливих клінічних ситуаціях.** У разі наявності у пацієнта ниркової недостатності можна очікувати збільшення періоду напіввиведення, а отже, більш високої концентрації препарату в сироватці крові та уповільнення його елімінації з сечею. У пацієнтів із кліренсом креатиніну 30 мл/хв при прийомі 400 мг цефаксиму період напіввиведення збільшується до 7-8 годин, максимальна концентрація в сироватці крові становить у середньому 7,53 мкг/мл, а виведення із сечею за 24 години – 5,5 %. У пацієнтів із цирозом печінки період виведення зростає до 6,4 години, час досягнення максимальної концентрації – 5,2 години; одночасно збільшується частка препарату, що елімінується нирками. Максимальна концентрація в сироватці крові і площі під фармакокінетичною кривою не змінюються. **Клінічні характеристики. Показання.** Інфекційно-запальні захворювання, спричинені чутливими до препарату мікроорганізмами: інфекції дихальних шляхів; інфекції ЛОР-органів; гострі та хронічні інфекції сечовивідних шляхів. **Протипоказання.** Гіперчутливість до цефаксиму або компонентів препарату, інших цефалоспоринов або пеніцилінів (див. розділ «Особливості застосування»). Порфірія. **Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.** Пробенецид (та інші блокатори канальцевої секреції) підвищує максимальну концентрацію цефаксиму в крові, сповільнюючи виведення цефаксиму нирками, що може призвести до симптомів передозування. Саліцилова кислота підвищує концентрацію вільного цефаксиму на 50 % внаслідок переміщення цефаксиму з місць зв'язування з білками; цей ефект є залежним від концентрації. Карбамазепін може спричинити підвищення цефаксиму концентрації у плазмі крові, тому доцільно контролювати його рівень у плазмі крові. Ніфедипін підвищує біодоступність цефаксиму. Фуросемід, аміноглікозиди підвищують нефротоксичність препарату. Потенційно, подібно до інших антибіотиків, при застосуванні цефаксиму може виникати зменшення реабсорбції естрогенів та зниження ефективності комбінованих пероральних контрацептивних засобів. **Антикоагулянти кумаринового типу.** Цефаксим слід застосовувати з обережністю пацієнтам, які отримують терапію антикоагулянтами, наприклад варфарином. Оскільки цефаксим може посилювати дію антикоагулянтів, може виникати подовження протромбінового часу з чи без клінічних проявів кровотеч. Інші форми взаємодій: застосування цефалоспоринов може призводити до хібно-позитивної реакції при визначенні глюкози в сечі за допомогою розчинів Бенедикта, Фелінга або при застосуванні таблеток «Клінітест». Під час застосування цефаксиму може виникати хібно-позитивний прямий тест Кумбса. **Особливості застосування.** **Тяжкі шкірні реакції** У деяких пацієнтів, які отримували цефаксим, повідомлялося про серйозні побічні реакції шкіри, такі як епідермальний токсичний некроліз, синдром Стивенса-Джонсона та медикаментозний висип на шкірі з еозинофілією і системними проявами (DRESS). У випадках виникнення серйозних шкірних побічних реакцій слід припинити застосування цефаксиму і призначити відповідне лікування та/або вжити необхідних запобіжних заходів. Реакції гіперчутливості Перед застосуванням цефаксиму необхідно ретельно оцінити анамнез пацієнтів щодо наявності у них реакцій гіперчутливості на пеніциліни та цефалоспоринов або на інші лікарські засоби. Супракс® Солютаб® слід застосовувати з обережністю у пацієнтів з алергічними реакціями на пеніциліни. У дослідженнях як in vivo (в організмі людини), так і in vitro було встановлено докази наявності перехресних алергічних реакцій між пеніцилінами та цефалоспоринов. Дані випадки реєструвалися рідко, виникали за анафілактичним типом, особливо після парентерального застосування. Антибіотики слід застосовувати з обережністю пацієнтам з наявністю в анамнезі будь-яких форм реакцій гіперчутливості, особливо після застосування лікарських засобів. При виникненні алергічної реакції застосування препарату слід негайно припинити. **Зміни мікрофлори кишечника** Тривале застосування антибактеріальних лікарських засобів може призвести до росту нечутливих мікроорганізмів та порушення нормальної мікрофлори кишечника, що може призвести до надмірного розмноження *Clostridium difficile* і розвитку псевдомембранозного коліту. При легких формах псевдомембранозного коліту, спричинених застосуванням антибіотика, може бути достатнім припинення застосування лікарського засобу. Якщо симптоми коліту не зменшуються після відміни, слід призначити пероральний прийом ванкомицину, який є антибіотиком вибору в разі виникнення псевдомембранозного коліту. При виникненні коліту середнього ступеня тяжкості або тяжкого до лікування необхідно додати електроліти та розчини білків. Слід уникати одночасного застосування лікарських засобів, що зменшують перистальтику кишечника. Слід призначити з обережністю антибіотики широкого спектра дії пацієнтам із наявністю в анамнезі шлунково-кишкових захворювань, особливо коліту. **Дані лабораторних досліджень** При застосуванні лікарського засобу Супракс® Солютаб® можуть відзначатися зворотні зміни у показниках щодо функції печінки, нирок та крові (тромбоцитопенія, лейкопенія та еозинофілія). Ниркова недостатність У пацієнтів з тяжкою нирковою недостатністю та у пацієнтів, які перебувають на гемодіалізі або перитонеальному діалізі, доза препарату Супракс® Солютаб® має бути відповідним чином зменшена (див. розділ «Спосіб застосування та дози»). **Анемія.** Після застосування цефалоспоринов були описані випадки виникнення гемолітичної анемії, в тому числі тяжкі випадки з летальним наслідком. Також повідомлялося, що мали місце повторні випадки виникнення гемолітичної анемії після застосування цефалоспоринов у пацієнтів, у яких раніше виникала гемолітична анемія після першого введення цефалоспоринов, включаючи цефаксим. Супракс® Солютаб® містить барвник оранжево-жовтий S (E 110), що може спричиняти розвиток алергічних реакцій. **Застосування у період вагітності або годування груддю.** У період вагітності або годування груддю препарат слід застосовувати у разі крайньої необхідності під наглядом лікаря. Відсутні дані щодо ембріотоксичності, проте в якості запобіжного заходу слід уникати застосування лікарського засобу в I триместрі вагітності. Невідомо, чи проникає цефаксим у грудне молоко. **Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами.** Застосування лікарського засобу Супракс® Солютаб® не впливає на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або роботі з іншими механізмами. У разі виникнення запаморочення слід уникати керування автотранспортом або роботи з іншими механізмами. **Спосіб застосування та дози.** Дорослим і дітям віком від 12 років добова доза становить 400 мг за 1 або 2 прийоми. Таблетку можна проковтнути цілою, запиваючи достатньою кількістю води, або розчинити у воді і випити отриманий розчин одразу після приготування. Препарат можна приймати незалежно від прийому їжі. Таблетку можна розділити на 2 дози. Тривалість лікування залежить від характеру перебігу захворювання і виду інфекції. Після зникнення симптомів інфекції та/або гарячки доцільно продовжувати прийом препарату протягом щонайменше 48-72 годин. З метою запобігання ускладненням застосування цефаксиму при лікуванні інфекцій верхніх дихальних шляхів або сечовивідних шляхів зазвичай продовжують 5-10 днів, а при інфекціях нижніх дихальних шляхів – протягом 10-14 днів. Лікування запалення середнього вуха зазвичай триває 10-14 днів. При інфекціях, спричинених бета-гемолітичним стрептококом групи А, з метою запобігання виникнення пізніх ускладнень (гострого суглобового ревматизму, гломерулонефриту) лікування повинно тривати не менше 10 днів. При неускладнених інфекціях нижніх сечових шляхів у жінок препарат можна застосовувати протягом 1-3 днів. Пацієнтам з нирковою недостатністю препарат варто призначати з обережністю; при кліренсі креатиніну < 20 мл/хв необхідне зменшення добової дози препарату до 200 мг. Для пацієнтів літнього віку немає застережень щодо дозування, пов'язаних з віком. **Діти.** Супракс® Солютаб® у формі таблеток, що диспергуються, застосовувати дітям віком від 12 років (для дітей меншого віку рекомендуються прийом суспензії для точного дозування). **Передозування.** У здорових добровольців було показано, що в дозах до 2 г на добу препарат має такий самий профіль безпеки, як і при застосуванні рекомендованих терапевтичних доз. **Лікування:** промивання шлунка; симптоматична і підтримуюча терапія. Гемодіаліз і перитонеальний діаліз неефективні. Немає специфічного антитоксу. **Побічні реакції.** При застосуванні цефалоспоринов найчастіше відзначаються шлунково-кишкові порушення, реакції гіперчутливості відзначаються рідко. Реакції гіперчутливості частіше відзначаються у пацієнтів, в яких уже відзначалися реакції гіперчутливості, та у пацієнтів із наявністю в анамнезі алергії, сінової гарячки, кропив'янки, бронхіальної астми з алергічним компонентом. При застосуванні цефаксиму рідко виникали наступні побічні реакції: з боку шлунково-кишкового тракту: нудота, блювання, печія, біль у животі, діарея, порушення травлення, кандидоз слизової оболонки рота, стоматит, метеоризм. Перехід на прийом 200 мг 2 рази на добу може полегшити діарею. Тяжка, тривала діарея асоціюється з прийомом деяких класів антибіотиків. У такому випадку слід провести діагностику псевдомембранозного коліту. Якщо даний діагноз підтверджується колоноскопією, застосування будь-яких антибіотиків слід негайно припинити і призначити пероральний прийом ванкомицину. Протипоказано застосовувати лікарські засоби, які знижують перистальтику кишечника; з боку імунної системи: реакції, що нагадують сироваткову хворобу, анафілаксія, артралгія та медикаментозна гарячка, інтерстиціальний нефрит; з боку системи крові: транзиторна лейкопенія, агранулоцитоз, панцитопенія, транзиторна нейтропенія, гранулоцитопенія, тромбоцитопенія, еозинофілія. У пацієнтів, які застосовували цефалоспоринов, також відзначалися випадки гемолітичної анемії. Відзначалися ізольовані випадки порушення згортання крові; з боку печінки: жовтяниця, транзиторне підвищення рівня трансамінз (АСТ, АЛТ), лужної фосфатази, загального білірубину, ізольовані випадки гепатиту; з боку сечовивідної системи: транзиторне підвищення рівня сечовини та креатиніну в сироватці крові; з боку органів дихання: задишка; з боку шкіри: кропив'янка, шкірні висипання, свербіж шкіри, мультиформна еритема, синдром Стивенса-Джонсона, токсичний епідермальний некроліз, синдром медикаментозних висипань з еозинофілією та системними проявами (DRESS); з боку нервової системи: головний біль, запаморочення, дисфорія; з боку органів слуху та вестибулярного апарату: втрата слуху; загальні порушення: підвищення температури тіла, набряк обличчя; інші: анорексія, вагітні, спричинені Candida, генітальний свербіж. **Термін придатності.** 3 роки. **Умови зберігання.** Зберігати при температурі не вище 25 °C в недоступному для дітей місці. **Упаковка.** По 1 або 5, або 7 таблеток, що диспергуються, у блистері; по 1 (1 або 5, або 7 таблеток) та 2 (5 таблеток) блистери разом з інструкцією для медичного застосування в картонній коробці. **Категорія відпуску.** За рецептом. **Виробник.** А. Менаріні Менюфактурінг Лоджистикс енд Сервісіс С.р.л., Італія. Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності. Віа ді Скандічі 37, 50143 Флоренція (ФІ), Італія. **Заявник.** Астеллас Фарма Юроп Б.В., Нідерланди. **Місцезнаходження заявника.** Сильбусвег, 62, 2333 BE Лейден, Нідерланди. Представництво в Україні: 04050, м. Київ, вул. Пимоненка, 13, корп. 7-В, оф. 41. У випадку виникнення побічних ефектів просимо направляти інформацію до представництва Астеллас Фарма Юроп Б.В. на адресу: 04050, м. Київ, вул. Пимоненка, 13, корп. 7-В, офіс 41, тел.: 044-490-68-25, факс: 044-490-68-26. **Дата останнього перегляду** 22.11.2016. **Інформація для фахівців охорони здоров'я.** Існують протипоказання. Перед призначенням необхідно ознайомитися з повною інструкцією для медичного застосування, що затверджена МОЗ України на <http://www.drllz.com.kiev.ua> **ТОВ «Астеллас Фарма»** 04050, м. Київ, вул. М. Пимоненка, 13, корп. 7В, оф. 7В/41, тел./факс +38 044 490 68 25

ЦИФРАН ОД

1 таблетка пролонгованої дії, вкрита плівковою оболонкою, містить ципрофлоксацину 500 мг або 1000 мг

- ЦИПРОФЛОКСАЦИН *IN VITRO* ВІДПОВІДНО ВІСЮКУ ЕФЕКТИВНІСТЬ ЩОДО ШИРОКОГО СПЕКТРА ГРАМНЕГАТИВНИХ І ГРАМПОЗИТИВНИХ ЗБУДНИКІВ.*
- МЕХАНІЗМ АНТИБАКТЕРІАЛЬНОЇ ДІЇ ОБУМОВЛЕНИЙ ЗДАТНІСТЮ ЦИПРОФЛОКСАЦИНУ ПРИГНІЧУВАТИ ТОПОІЗОМЕРАЗИ ІІ ТИПУ (ДНК-ГІРАЗУ ТА ТОПОІЗОМЕРАЗУ IV), ЯКІ Є НЕОБХІДНИМИ ДЛЯ БАГАТЬОХ ПРОЦЕСІВ ЖИТТЄВОГО ЦИКЛУ ДНК, ТАКИХ ЯК РЕПЛІКАЦІЯ, ТРАНСКРИПЦІЯ, РЕПАРАЦІЯ І РЕКОМБІНАЦІЯ.*



ПРИЙМАЄТЬСЯ 1 РАЗ НА ДОБУ*

Дана інформація не є рекламною та призначена виключно для дипломованих фахівців медичної сфери, а також для поширення на семінарах, конференціях, симпозиумах з медичної тематики. Увага! Є протипоказання. Рекомендовано ознайомитися з повною інструкцією для медичного застосування препарату.

Р.П. № UA/2897/03/01 від 07/03/2013 р.
Р.П. № UA/2897/03/02 від 07/03/2013 р.

ІНФЕКЦІЯ	ТЯЖКІСТЬ	ДОЗА ПРЕПАРАТУ
Інфекції нирок і сечовивідних шляхів	Гострі неускладнені	500 мг 1 раз на день
	Слабкі/помірно тяжкі	500 мг 1 раз на день
	Тяжкі/ускладнені	1000 мг 1 раз на день
Інфекції органів малого таза (гонорея, аднексит, простатит)	Слабкі/помірно тяжкі	1000 мг 1 раз на день
Інфекції дихальних шляхів	Слабкі/помірно тяжкі	1000 мг 1 раз на день
	Тяжкі/ускладнені	1000 мг 1 раз на день
Інфекції середнього вуха та придаткових пазух носа	Слабкі/помірно тяжкі	1000 мг 1 раз на день
Інфекції шкіри і м'яких тканин	Слабкі/помірно тяжкі	1000 мг 1 раз на день
	Тяжкі/ускладнені	1000 мг 1 раз на день
Інфекції кісток та суглобів	Слабкі/помірно тяжкі	1000 мг 1 раз на день
	Тяжкі/ускладнені	1000 мг 1 раз на день
Інфекції органів черевної порожнини; бактеріальні інфекції травного тракту, жовчного міхура та жовчовивідних шляхів, а також перитоніт	Ускладнені	1000 мг 1 раз на день
	Слабкі/помірно тяжкі/тяжкі	1000 мг 1 раз на день
	Слабкі/помірно тяжкі	1000 мг 1 раз на день

Виробник:
Сан Фармасьютікал Індастріз Лтд Sun Pharmaceutical Ltd.
Уповноважений представник в Україні: ТОВ «Ранбаксі Фармасьютікалс Україна»
(група компаній «САН ФАРМА»), 02121, м. Київ, Харківське шосе, 175, офіс 14

Інструкція (скорочена) для медичного застосування препарату Цифран ОД. Склад: діюча речовина: ciprofloxacin; 1000 мг; 1 таблетка пролонгованої дії, вкрита плівковою оболонкою, містить ципрофлоксацину 500 мг або 1000 мг; Лікарська форма. Таблетки пролонгованої дії, вкрите плівковою оболонкою. **Клінічні характеристики. Показання.** Неускладнені та ускладнені інфекції, спричинені збудниками, чутливими до ципрофлоксацину. Інфекції дихальних шляхів: ципрофлоксацин можна рекомендувати для лікування пневмоній, спричинених *Klebsiella spp.*, *Enterobacter spp.*, *Proteus spp.*, *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Haemophilus spp.*, *Moraxella catarrhalis*, *Legionella* та стафілококами. **Протипоказання.** Препарат не слід застосовувати при підвищеній чутливості до діючої речовини – ципрофлоксацину – або до інших препаратів групи фторхінолонів, або до будь-якої з допоміжних речовин препарату. **Спосіб застосування.** Таблетки пролонгованої дії ципрофлоксацину, вкрите плівковою оболонкою, слід ковтати не розжовуючи і запивати невеликою кількістю рідини. Таблетки пролонгованої дії ципрофлоксацину, вкрите плівковою оболонкою, можна приймати незалежно від вживання їжі. **Тривалість лікування.** Тривалість лікування визначає лікар залежно від тяжкості захворювання, клінічного перебігу хвороби та бактеріологічного профілю. Важливо продовжувати лікування протягом, принаймні, 2 днів після нормалізації температури тіла або зникнення клінічних симптомів. **Побічні реакції.** Інфекції та інвазії: кандидоз, антибіотикоасоційований коліт (дуже рідко – з можливою летальністю). **Порушення з боку кровоотвірної і лімфатичної систем:** еозинофілія, лейкопенія, анемія, нейтропенія, лейкоцитоз, тромбоцитопенія, тромбоцитоз, гемолітична анемія, агранулоцитоз, панцитопенія (що загрожує життям), пригнічення функції кісткового мозку (небезпечно для життя).

* Інструкція для медичного використання препарату Цифран ОД.

