



**ПРОСТАТЕКТОМІЇ З ПРИВODУ  
НЕМЕТАСТАТИЧНОГО  
РАКУ ПРОСТАТИ, ПОВ'ЯЗАНІ  
З ХВОРИМ ТА ПУХЛИНОЮ:  
СИСТЕМАТИЧНИЙ ОГЛЯД  
ТА МЕТА-АНАЛІЗ** 5

**ЦИТОМЕГАЛОВІРУС:  
ЕПІДЕМІОЛОГІЯ, ЕТІОЛОГІЯ,  
КЛІНІКА, ДІАГНОСТИКА,  
ЗНАЧЕННЯ В РЕПРОДУКТОЛОГІЇ,  
ЛІКУВАННЯ ТА ПРОФІЛАКТИКА** 12

**АНАЛІЗ СПЕРМІОЛОГІЧНИХ  
ДОСЛІДЖЕНЬ ПІСЛЯ  
ПЕРЕНЕСЕНОГО COVID-19** 30

**ГІПЕРАКТИВНИЙ СЕЧОВИЙ  
МІХУР У ЧОЛОВІКІВ: СУЧАСНІ  
РЕКОМЕНДАЦІЇ ТА ПРАКТИЧНІ  
ПІДХОДИ ДО ДІАГНОСТИКИ  
ТА ЛІКУВАННЯ** 43

# Декрістол<sup>®</sup>

НИМЕЦЬКИЙ  
ЛІКАРСЬКИЙ ЗАСІБ  
20 000 МО

*Вігтменер лише  
1 капсула на тиждень!\**

*Зручні правила прийому:*

**ПРОФІЛАКТИКА ДЕФІЦИТУ  
ВІТАМІНУ D\***

1 капсула на тиждень

(незалежно від початкового рівня у період з листопада по квітень)

1 упаковка на 5 місяців

**ЛІКУВАННЯ ДЕФІЦИТУ  
ВІТАМІНУ D\***

2 капсули на тиждень (протягом 6-12 тижнів)

1 капсула на тиждень (протягом періоду до 6 місяців)

2 упаковки для подолання дефіциту

**1 000 МО    2 000 МО    4 000 МО    5 600 МО    20 000 МО**

\* Інструкція для медичного застосування препарату Декрістол 20 000 МО. Круглі прозорі м'які капсули, по 20 капсул. Реєстраційне посвідчення № UA/17901/01/01, наказ МОЗ України від 30.07.2021 р. № 1605. Будь ласка, зверніть увагу! Більш детальна інформація викладена в інструкції з медичного застосування препарату, також її можна отримати у ТОВ «Мібе Україна». Склад: 1 капсула містить холекальциферолу 20,0 мкг, що відповідає 0,5 мкг або 20 000 МО вітаміну D<sub>3</sub>. Показання: Лікування клінічно підтвердженого дефіциту вітаміну D у дорослих; профілактика дефіциту вітаміну D у пацієнтів з високим ризиком, як доповнення до специфічної терапії остеопорозу у пацієнтів із дефіцитом вітаміну D або з високим ризиком нестачі вітаміну D. Протипоказання: Підвищена чутливість до активної речовини, арахісу, сої або будь-яких інших допоміжних речовин, що містяться в лікарському засобі. Гіперкальціємія, Гіперкальціурія, Гіпернатріємія, Гіперглікемія, Гіперліпідемія, Гіперфосфатемія, Нефроз, Ниркова недостатність, Сиркозоз, Туберкульоз. Додатковий прийом вітаміну D. Побічні реакції зафіксовані на тлі прийому. Нецукор. Нецукор (від з. 1/1000 до < 1/100): Гіперкальціємія та гіперкальціурія. Детальна інформація про можливі побічні реакції міститься в інструкції для медичного застосування препарату. Дата останнього перегляду інструкції – 30.07.2021 р. Категорія вірусусу: За рецептом. Certificate of Free Sale Декрістол D<sub>3</sub> – 1000 МО, 18 грудня 2017 р.; 2000 МО, 14 серпня 2017 р.; 4000 МО, 4 грудня 2017 р.; 5600 МО, 14 серпня 2017 р.



Виробник: **mibe GmbH Arzneimittel**, Німеччина  
www.dekristol.com.ua  
Представник в Україні: ТОВ «МІБЕ УКРАЇНА»  
01021, м. Київ, Криволиній узвіз, 13 Тел./факс: (044) 254 39 36

Інформація про лікарський засіб для розміщення у спеціалізованих виданнях, призначених для медичних установ, лікарів та фармацевтичних працівників, а також для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики.



# ТЕСТІС КОМПОЗИТУМ

Лікарський засіб

Лікарський засіб регулює функцію статевих залоз у чоловіків, чинить протизапальну, судинорозширювальну та метаболічну дію.

## Показання

Недостатність функції чоловічих статевих залоз при:

- імпотенції, простатиті, хронічному уретриті
- доброякісній гіперплазії передміхурової залози
- порушенні обміну речовин, цукровому діабеті
- нічному енурезі, остеомаляції



Інформація про лікарський засіб призначена для професійної діяльності медичних та фармацевтичних працівників. Повна інформація про лікарський засіб та повний перелік можливих побічних реакцій вказані в інструкції для медичного застосування лікарського засобу.

Тестіс композитум, розчин для ін'єкцій. Р.П. UA/0791/01/01 від 30.08.2019. Склад: діючі речовини: 2,2 мл розчину містять: Acidum ascorbicum D6 - 22 мг, Caladium seguinum D6 - 22 мг, Conium maculatum D28 - 22 мг, Cor suis D8 - 22 мг, Cortisonum aceticum D13 - 22 мг, Curare D8 - 22 мг, Damiana D8 - 22 мг, Diencephalon suis D10 - 22 мг, Embryo totalis suis D8 - 22 мг, Ferrum phosphoricum D10 - 22 мг, Glandula suprarenalis suis D13 - 22 мг, Kalium picricum D6 - 22 мг, Lycopodium clavatum D28 - 22 мг, Lytta vesicatoria D8 - 22 мг, Magnesium phosphoricum D10 - 22 мг, Manganum phosphoricum D8 - 22 мг, Panax ginseng D4 - 22 мг, Phosphorus D8 - 22 мг, Selenium D10 - 22 мг, Strychninum phosphoricum D6 - 22 мг, Testis suis D4 - 22 мг, Vitex agnus-castus D6 - 22 мг, Zincum metallicum D10 - 22 мг; допоміжні речовини: натрію хлорид, вода для ін'єкцій. Побічні реакції. У поодиноких випадках можуть виникати реакції гіперчутливості.

Виробник: «Біологіше Хайльміттель Хеель ГмбХ»/Biologische Heilmittel Heel GmbH (Баден-Баден, Німеччина). Макет затверджено Замовником ТОВ «УКРАЇНСЬКА АКАДЕМІЯ БІОЛОПЧНОЇ МЕДИЦИНИ» 24.02.2023 р.

## ЗДОРОВ'Я ЧОЛОВІКА 1 (84)/2023

### ЗАСНОВНИКИ

НАЦІОНАЛЬНИЙ УНІВЕРСИТЕТ ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ імені П.Л. ШУПИКА

ДЕРЖАВНА УСТАНОВА «ІНСТИТУТ УРОЛОГІЇ імені АКАДЕМІКА О.Ф. ВОЗІАНОВА НАЦІОНАЛЬНОЇ АКАДЕМІЇ МЕДИЧНИХ НАУК УКРАЇНИ»

ГРОМАДСЬКА ОРГАНІЗАЦІЯ «ВСЕУКРАЇНСЬКА АСОЦІАЦІЯ БЕЗПЕРЕРВНОЇ ПРОФЕСІЙНОЇ ОСВІТИ ЛІКАРІВ ТА ФАРМАЦЕВТІВ»

ВСЕУКРАЇНСЬКА ГРОМАДСЬКА ОРГАНІЗАЦІЯ «АСОЦІАЦІЯ СЕКСОЛОГІВ ТА АНДРОЛОГІВ УКРАЇНИ»

*Наказом МОН України № 241 від 09.03.2016 журнал «Здоров'я чоловіка» включено до переліку наукових фахових видань України в галузі медичних наук.*

*У виданні можуть бути опубліковані основні результати дисертаційних робіт.*

*Згідно з Наказом Міністерства освіти і науки України від 28.12.2019 № 1643 науково-практичний журнал «Здоров'я чоловіка» включено до Категорії «Б» Переліку наукових фахових видань України.*

*Журнал «Здоров'я чоловіка» реферується Інститутом проблем реєстрації інформації НАН України.*

*Журнал «Здоров'я чоловіка» включено у реферативну базу «Україніка наукова», а також у міжнародні наукометричні та пошукові бази.*

*Статтям журналу «Здоров'я чоловіка» присвоюється DOI.*

### РЕКОМЕНДОВАНО

Наказ від 15.03.2023 № 1175 «Про введення в дію рішень вченої ради НУОЗ України імені П. Л. Шупика від 15.03.2023»

Підписано до друку 31.03.2023.

Статті, що публікуються в журналі «Здоров'я чоловіка», – рецензовані.

Відповідальність за достовірність фактів та інших відомостей у публікаціях несуть автори.

Відповідальність за зміст реклами, а також за відповідність наведених у рекламі відомостей вимогам законодавства несуть рекламодавці.

Редакція і видавці не несуть відповідальності за достовірність інформації, опублікованої в рекламних матеріалах.

Думка редакції може не збігатися з думкою авторів публікації.

Передрук матеріалів – тільки з письмового дозволу редакції.

При передруці посилання на журнал «Здоров'я чоловіка» обов'язкове.

### АДРЕСА ДЛЯ КОРЕСПОНДЕНЦІЇ, ТЕЛЕФОНИ РЕДАКЦІЇ ТА ВИДАВЦІВ

Україна, 03039, Київ, а/с № 4.  
Тел.: +38(044) 257-27-27, +38(067) 233-75-91.  
E-mail: alexandra@professional-event.com

### НАШ ПЕРЕДПЛАТНИЙ ІНДЕКС: 01666

З питань передплати або придбання журналу звертатися до поштових відділень зв'язку, до редакції або на сайт: [www.health-man.com.ua](http://www.health-man.com.ua)

Тираж – 3000 прим.

Періодичність видання – 4 номери на рік.

Свідцтво про державну реєстрацію друкованого засобу масової інформації  
КВ №25253-15193ПР від 07.10.2022 г.

### Фотовід і друк

«Наша друкарня» ФОП Симоненко О.І.  
Київська обл. м. Бориспіль, вул. Київський шлях, 75, кв. 63.  
Тел. +38(067) 172-86-37

© Національний університет охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика, 2023

© ДУ «Інститут урології імені академіка О.Ф. Возіанова Національної академії медичних наук України», 2023

© ГО «Всеукраїнська асоціація безперервної професійної освіти лікарів та фармацевтів», 2023

© ВГО «Асоціація сексологів та андрологів України», 2023

© Professional-Event, 2023

НАЦІОНАЛЬНИЙ УНІВЕРСИТЕТ ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ  
імені П.Л. ШУПИКА

ДУ «ІНСТИТУТ УРОЛОГІЇ імені АКАДЕМІКА О.Ф. ВОЗІАНОВА  
НАМН УКРАЇНИ»

ВСЕУКРАЇНСЬКА АСОЦІАЦІЯ БЕЗПЕРЕРВНОЇ ПРОФЕСІЙНОЇ ОСВІТИ  
ЛІКАРІВ ТА ФАРМАЦЕВТІВ

АСОЦІАЦІЯ СЕКСОЛОГІВ ТА АНДРОЛОГІВ УКРАЇНИ

# ЗДОРОВ'Я ЧОЛОВІКА HEALTH OF MAN

Всеукраїнський науково-практичний журнал

Офіційне видання Асоціації сексологів та андрологів України

ВИДАЄТЬСЯ ЗА ПІДТРИМКИ  
УКРАЇНСЬКОГО ІНСТИТУТУ СЕКСОЛОГІЇ  
І АНДРОЛОГІЇ

### Почесний президент видання

**С.О. Возіанов** – академік НАМН України, доктор мед. наук, професор, директор ДУ «Інститут урології імені академіка О.Ф. Возіанова НАМН України», зав. кафедри урології НУОЗ України імені П.Л. Шупика

### Головний редактор

**І.І. Горпинченко** – доктор мед. наук, професор, генеральний директор Українського інституту сексології і андрології, завідувач відділом сексопатології і андрології ДУ «Інститут урології імені академіка О.Ф. Возіанова НАМН України»

### Заступники головного редактора

**К. Р. Нуріманов**  
канд. мед. наук, старший науковий співробітник відділу сексопатології та андрології ДУ «Інститут урології ім. акад. О.Ф. Возіанова НАМН України»

**О.С. Щербінська,**  
доктор мед. наук, доцент, професор кафедри акушерства, гінекології та медицини плода НУОЗ України імені П.Л. Шупика, президент Всеукраїнської Асоціації безперервної професійної освіти лікарів та фармацевтів

### Редакційна колегія

Б.М. Ворнік  
С.В. Головка  
Ю.М. Гурженко  
Р.О. Данилець  
Р. Джиневич (Сербія)  
Ф.І. Костєв  
Г.С. Кочарян  
В.М. Лісовий  
З.С. Маршанія (Грузія)  
О.Д. Нікітін  
С.П. Пасечников  
Т.В. Порошина  
А.І. Сагалевич  
В.В. Спиридоненко  
В.П. Стусь  
О.С. Федорук  
О. Хелая (Грузія)  
Д. Г. Хатціхрісту (Греція)  
Д. Чен (Ізраїль)  
В.В. Черненко  
А. Чхотуа (Грузія)  
С.М. Шамраєв  
О.В. Шуляк

### ДИРЕКТОР ПРОЕКТУ

О.С. Щербінська

### ДИРЕКТОР З РЕКЛАМИ

І.М. Лукавенко

### ВІДПОВІДАЛЬНИЙ СЕКРЕТАР

О.О. Попільнюк

### РЕКЛАМА

О.М. Бондар  
В.М. Коршук  
К.О. Панова

### ЛІТЕРАТУРНИЙ РЕДАКТОР

Л.В. Сухих

### ДИЗАЙН ТА ВЕРСТКА

А.О. Бондаренко

## FOUNDERS

SHUPYK NATIONAL HEALTHCARE UNIVERSITY OF UKRAINE

STATE INSTITUTION «ACADEMICAN O.F. VOZIANOV INSTITUTE OF UROLOGY OF THE NATIONAL ACADEMY OF MEDICAL SCIENCES OF UKRAINE»

PUBLIC ORGANIZATION «ALL-UKRAINIAN ASSOCIATION OF CONTINUING PROFESSIONAL EDUCATION OF DOCTORS AND PHARMACISTS»

ALL-UKRAINIAN PUBLIC ORGANIZATION «ASSOCIATION OF SEXOLOGISTS AND ANDROLOGISTS OF UKRAINE»

*Journal «Health of man» is included into the list of scientific specialized Ukrainian editions in the field of medical sciences by the Order of the Ministry of Education and Science of Ukraine N241 from 09.03.2016. The main results of the dissertation researches can be published in the journal.*

*According to the order of the Ministry of Education and Science of Ukraine 28.12.2019 № 1643 scientific and practical journal «Health of man» is included in Category «B» of the List of scientific professional publications of Ukraine.*

*Journal «Health of man» is reviewed by the Institute of Information Recording of NAS of Ukraine*

*Journal «Health of man» is included in the abstracts database «Ukrainika naukova», in the international scientometric and search databases.*

*Articles of the journal «Health of man» are assigned DOI.*

## RECOMMENDED BY

Order dated March 15, 2023 No. 1175 »On the implementation of the decisions of the Academic Council Shupyk National Healthcare University of Ukraine from March 15, 2023»

Passed for printing 31.03.2023.

Articles published in the journal «Health of man» – reviewed. Authors are responsible for accuracy of the facts and other information in the publication. Advertisers are responsible for the content of advertising, as well as those appearing in the advertisement information requirements of the law. The editors and publishers are not responsible for the accuracy of the information published in promotional materials.

Editorial opinion may not coincide with the opinion of the authors of the publication. Reprinting material only with the written permission of the publisher.

When reprinting reference to the journal «Health of man» is obligatory.

## EDITORIAL OFFICES ADDRESS AND TELEPHONE OF PUBLISHERS

Ukraine, 03039, Kyiv, p/b 4  
Tel.: +38(044) 257-27-27, +38(067) 233-75-91.  
E-mail: alexandra@professional-event.com

## OUR SUBSCRIPTION INDEX: 01666

To subscribe or purchase – please contact post offices, journal office or site : [www.health-man.com.ua](http://www.health-man.com.ua)

Circulation – 3000 copies  
Periodicity – 4 issues per year

Certificate of Registration  
№25253-15193IP from 07.10.2022

## Imagesetter and Printing

“OUR PRINTING” FOP Simonenko OI  
Kyiv region Boryspil, street Kyivsky Shliakh, 75, apt. 63.  
Tel. +38 (067) 172-86-37

© Shupyk national healthcare university of Ukraine, 2023

© SI «Acad. O.F. Vozianov institute of urology NAMS of Ukraine», 2023

© PO «All-ukrainian Association of continuing professional education of doctors and pharmacists», 2023

© PO «Association of sexologists and andrologists of Ukraine», 2023

© Professional-Event, 2023

SHUPYK NATIONAL HEALTHCARE UNIVERSITY OF UKRAINE

SI «ACADEMICAN O.F. VOZIANOV INSTITUTE OF UROLOGY OF THE NATIONAL ACADEMY OF MEDICAL SCIENCES OF UKRAINE»

PO «ALL-UKRAINIAN ASSOCIATION OF CONTINUING PROFESSIONAL EDUCATION OF DOCTORS AND PHARMACISTS»

ASSOCIATION OF SEXOLOGISTS AND ANDROLOGISTS OF UKRAINE

# HEALTH OF MAN

## ЗДОРОВ'Я ЧОЛОВІКА

Ukrainian scientific and practical journal

Official journal of the Association of Sexologists and Andrologists of Ukraine

PUBLISHED WITH THE SUPPORT OF UKRAINE INSTITUTE OF SEXOLOGY AND ANDROLOGY

## Honourable president of the publication

**S. O. Vozianov** – academician of the NAMS of Ukraine, Dr. med. Sciences, professor, director SI «Academician O.F. Vozianov Institute of Urology of NAMS of Ukraine», head department of urology of Shupyk National Healthcare University of Ukraine

## Editor-in-chief

**I. I. Gorpynchenko** – Dr. med. Sciences, professor, Chief Executive Officer of the Ukrainian Institute of Sexology and Andrology, head of the Department of Sexopathology and Andrology of SI «Academician O.F. Vozianov institute of urology of the NAMS of Ukraine»

## Deputy of chief editor

**K. R. Nurimanov**

MD, PhD, senior researcher, department of sexopathology and andrology SI «Academician O.F. Vozianov Institute of Urology of NAMS of Ukraine»

**O. S. Shcherbinska,**

Dr. med. Sciences, professor of the Department of Obstetrics, Gynecology and Fetal Medicine of Shupyk National Healthcare University of Ukraine, President All-Ukrainian Association of Continuing Professional Education of Doctors and Pharmacists

## Editorial board

B.M. Vornik

S.V. Golovko

Yu.M. Hurzhenko

R.O. Danylets

Rados Djinic (Serbia)

F.I. Kostiev

G.S. Kocharyan

V.M. Lisovyi

Z.S. Marshania (Georgia)

O.D. Nikitin

S.P. Pasechnikov

A.I. Sahalevych

V.V. Spirydonenko

V.P. Stus

O.S. Fedoruk

A. Khelaia (Georgia)

D. Hatzichristou (Greece)

J. Chen (Israel)

V.V. Chernenko

A. Chkhotua (Georgia)

S.M. Shamraiev

O.V. Shuliak

## PROJECT DIRECTOR

O.S. Shcherbinska

## ADVERTISING DIRECTOR

I.M. Lukavenko

## RESPONSIBLE SECRETARY

O.O. Popilniuk

## ADVERTISING

O.M. Bondar

V.M. Korshuk

K.O. Panova

## LITERARY EDITOR

L.V. Sukhykh

## DESIGN AND LAYOUT

A.O. Bondarenko

# TABLE OF CONTENTS №1 (84)/2023

## TOPICAL ISSUES

---

- Patient- and tumor-associated predictive factors for urinary incontinence after radical prostatectomy for nonmetastatic prostate cancer: a systematic review and meta-analysis**  
S. V. Golovko, O. D. Nikitin,  
H. D. Resnikov ..... 5

## FOR PRACTICING PHYSICIANS

---

- Cytomegalovirus: epidemiology, etiology, clinic, diagnostics, significance in reproductology, treatment and prevention**  
I.I. Gorpynchenko, Yu. M. Gurzhenko,  
V. V. Spyridonenko, O. Yu. Gurzhenko ..... 12
- Correction of pharmacogenic sexual dysfunctions**  
H. S. Kocharyan ..... 18

## SEXOLOGY AND ANDROLOGY

---

- Hypoactive sexual desire and other sexual dysfunctions caused by side effects of medicines used to treat various somatic diseases and for contraception**  
G. S. Kocharyan ..... 24

## Analysis of spermiology research after passing COVID-19

- O. S. Fedoruk, K. A. Vladychenko,  
V. I. Zaitsev, I. I. Iluk, V. O. Yuzko ..... 30

## Hypoactive sexual desire and other sexual dysfunctions caused by psychotropic drugs and anticonvulsants

- G. S. Kocharyan ..... 34

## UROLOGY

---

### Hyperactive bladder in men: modern recommendations and practical approaches to diagnosis and treatment

- V. I. Zaitsev ..... 43

### Approaches to the treatment of patients with upper urinary tract stones and comorbid vascular and cardiological pathology

- T. V. Kiriienko, A. I. Boyko,  
G. B. Mankovskyi ..... 48

## LECTURES AND REVIEWS

---

### The historical aspects of urolithiasis

- O. D. Nikitin, P. O. Samchuk, O. Yu. Krasiuk,  
A. V. Korytskyi, S. V. Nasheda ..... 54

# ЗМІСТ №1 (84)/2023

## АКТУАЛЬНІ ТЕМИ

Прогностичні фактори нетримання сечі після радикальної простатектомії з приводу неметастатичного раку простати, пов'язані з хворим та пухлиною: систематичний огляд та метааналіз

С. В. Головка, О. Д. Нікітін,  
Г. Д. Резніков ..... 5

## НА ДОПОМОГУ ЛІКАРЮ-ПРАКТИКУ

Цитомегаловірус: епідеміологія, етіологія, клініка, діагностика, значення в репродуктології, лікування та профілактика

І.І. Горпинченко, Ю. М. Гурженко,  
В. В. Спиридоненко, О. Ю. Гурженко ..... 12

Корекція фармакогенних сексуальних дисфункцій

Г. С. Кочарян ..... 18

## СЕКСОЛОГІЯ ТА АНДРОЛОГІЯ

Гіпоактивний статевий потяг та інші сексуальні дисфункції, обумовлені побічною дією засобів, що використовуються для лікування різних соматичних захворювань і при контрацепції

Г. С. Кочарян ..... 24

Аналіз сперміологічних досліджень після перенесеного COVID-19

О. С. Федорук, К. А. Владиченко,  
В. І. Зайцев, І. І. Люк, В. О. Юзько ..... 30

Гіпоактивний статевий потяг та інші сексуальні дисфункції, обумовлені впливом психотропних речовин і антиконвульсантів

Г. С. Кочарян ..... 34

## УРОЛОГІЯ

Гіперактивний сечовий міхур у чоловіків: сучасні рекомендації та практичні підходи до діагностики та лікування

В. І. Зайцев ..... 43

Підходи до лікування пацієнтів із каменями верхніх сечових шляхів та супутньою судинною і кардіологічною патологіями

Т. В. Кірієнко, А. І. Бойко,  
Г. Б. Маньковський ..... 48

## ЛЕКЦІЇ ТА ОГЛЯДИ

Історичні аспекти сечокам'яної хвороби

О. Д. Нікітін, П. О. Самчук, О. Ю. Красюк,  
А. В. Корицький, І. М. Комісаренко,  
С. В. Нашеда ..... 54

# Прогностичні фактори нетримання сечі після радикальної простатектомії з приводу неметастатичного раку простати, пов'язані з хворим та пухлиною: систематичний огляд та метааналіз

С. В. Головка, О. Д. Нікітін, Г. Д. Резніков

Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, м. Київ

Незважаючи на те, що нетримання сечі (НС) виникає після радикальної простатектомії (РП) достатньо часто, наразі, до кінця незрозуміло, які фактори дійсно збільшують ризик розвитку НС.

Наведено результати систематичного огляду прогностичних факторів, пов'язаних з хворим та пухлиною, що викликають постпростатектомічне нетримання сечі (ППЕ НС). Первинні результати оцінювали наявність НС протягом 3 міс після виконання РП. Вторинні результати включали збереження НС через 3–12 міс та >12 міс після РП.

Проведено дослідження баз даних, що включали Medline, EMBASE та CENTRAL у період із січня 1990 року до червня 2022 року. Були включені статті, що повідомляли про прогностичні фактори, пов'язані з пацієнтами та пухлинами, з моно- та мультivarіантним аналізом. Хірургічні фактори впливу були виключені. Оцінювання ризику упередження (RoB) проводили за допомогою показників Quality In Prognosis Studies (QUIPS). Рандом-ефективний метааналіз виконували для всіх прогностичних факторів, де це було можливо.

Проаналізовано загалом 83 дослідження (5 рандомізованих контрольованих досліджень, 15 проспективних, 61 ретроспективне і 2 дослідження типу «випадок-контроль») за участю 55 302 пацієнти. Значущими прогностичними факторами для післяопераційного НС протягом 3 міс після РП були вік, довжина мембранозної уретри (ДМУ), об'єм передміхурової залози (ОПЗ) та індекс коморбідності Чарлсона (ІКЧ).

Результати аналізу літератури свідчать, що збільшення віку, коротший ДМУ, більший ОПЗ та вищий ІКЧ є незалежними прогностичними факторами для нетримання сечі протягом 3 міс після РП. Водночас усі, крім ІКЧ, залишаються прогностично значущими для терміну 3–12 міс після операції.

Виявлено, що збільшення віку, збільшення об'єму передміхурової залози, менша довжина мембранозної уретри і нижча фізична форма були пов'язані з гіршим нетриманням сечі протягом перших 3 міс після операції. Протягом наступних 3–12 післяопераційних місяців прогностичними факторами залишалися всі, крім фізичної тренованості.

**Ключові слова:** рак передміхурової залози, простатектомія, нетримання сечі, прогностичні фактори, довжина мембранозної уретри.

## Patient- and tumor-associated predictive factors for urinary incontinence after radical prostatectomy for nonmetastatic prostate cancer: a systematic review and meta-analysis

S. V. Golovko, O. D. Nikitin, H. D. Resnikov

Despite the fact that urinary incontinence (UI) occurs after radical prostatectomy (RP) quite often, it is currently not completely understood which factors really increase the risk of UI development.

The results of a systematic review of patient- and tumor-related prognostic factors that cause post-prostatectomy urinary incontinence (PPI) are presented. The primary results evaluated the presence of UI within 3 months after the RP. Secondary outcomes included the presence of UI in 3–12 months and >12 months after RP.

The study of databases including Medline, EMBASE and CENTRAL was conducted between January 1990 and June 2022. The articles about patient- and tumor-related prognostic factors with univariate and multivariate analysis were included. Surgical influencing factors were excluded. Risk of bias (RoB) was assessed using Quality In Prognosis Studies (QUIPS) indicators. A random-effects metaanalysis was performed for all prognostic factors where it was possible.

83 studies (5 randomized controlled trials, 15 prospective, 61 retrospective and 2 case-control studies) which included 55,302 patients were analyzed. The significant prognostic factors for postoperative UI within 3 months after RP were age, *membranous urethral length* (MUL), prostate gland volume (PGR), and Charlson Comorbidity Index (CCI).

The results of the literature analysis indicate that increased age, shorter MUL, greater PGR and higher CCI are the independent prognostic factors for urinary incontinence within 3 months after RP. At the same time, all of them, except CCI, are the prognostically significant factors for the period 3–12 months after surgery.

Increased age, increased prostate volume, shorter membranous urethral length, and lower physical fitness were found to be associated with worse urinary incontinence during the first 3 months after surgery. During the next 3–12 postoperative months, all of these factors except the physical fitness remained the prognostic ones.

**Keywords:** prostate cancer, prostatectomy, urinary incontinence, prognostic factors, membranous urethral length.

Одним з основних методів лікування неметастатичного раку передміхурової залози (нРПЗ) першої лінії є радикальна простатектомія (РП). Нетримання сечі (НС) на сучасному етапі залишається суттєвим ускладненням, що призводить до значних страждань хворого. Частота НС протягом 12 міс після операції відповідно до показників «0 серветок» коливається від 4% до 31% [1, 11, 13]. Наведена гетерогенність частоти післяопераційного нетримання сечі вірогідно пов'язана з множинними передопераційними, інтраопераційними та післяопераційними факторами [2, 58, 68, 69, 70, 72, 73], що залежать як від хворого, так і від рівня хірурга [3, 15, 16]. На жаль, сьогодні спостерігається недостатньо повне розуміння зазначених факторів ризику.

У сучасних умовах дослідження з ідентифікації та кількісного аналізу факторів ризику НС підтримується асоціацією International Consultation on Continence-Research Society [4] та є важливою підтримкою щодо отримання гарантованої згоди для хірургічного втручання.

Первинною метою проведеного систематичного дослідження було ідентифікувати пацієнт- та тумор-асоційовані прогностичні фактори післяопераційного НС протягом 3 міс після РП для нРПЗ. Вторинна мета включала аналіз прогностичних факторів протягом 3–12 міс та >12 міс після РП.

**Збір доказів.** Огляд було проведено відповідно до критеріїв згідно з PRISMA-керівництвами [5] та принципами Cochrane-оглядів [6]. Було проаналізовано публікації PubMed and EMBASE щодо постпростатичної інконтиненції (ПІІ) із січня 1990 року до червня 2022 року. Було обрано 1990 рік, позаяк приблизно з цього періоду почала більш активно впроваджуватись РП. До аналізу були включені всі типи робіт, що ексклюзивно вивчали пацієнт- та тумор-асоційовані прогностичні фактори методами уніваріантного та мультиваріантного аналізу.

#### *Критерії включення:*

- клінічні дослідження, що аналізували фактори ризику;
- потенційні патологічні механізми, що лежали в основі НС після виконання РП;
- їхній можливий вплив на методи сучасної хірургічної корекції інконтиненції.

#### *Критерії виключення:*

- дослідження на тваринах;
- клінічні випадки;
- фактори ризику, що пов'язані з хірургічним втручанням;
- статті, що досліджують патофізіологію доброякісної гіперплазії передміхурової залози та раку передміхурової залози, результати променевої та гормональної терапії раку передміхурової залози.

Дослідження було обмежено групою чоловіків з гістологічно доведеним нРПЗ, яким була виконана РП різними доступами (трансперітонеальним, позадулонним, Ретціус-зберігаючим, промеженим) та методами (відкритим, лапароскопічним, робот-асистованим) незалежно від виконання або невиконання тазової лімфодисекції.

Фактор упередженості (RoB) визначали за допомогою показників Quality In Prognostic Studies (QUIPS) [7], як рекомендовано Cochrane Prognosis Methods Group. Супутні фактори, що аналізувались, включали клінічну стадію (Т), індекс Глісона (після біопсії), вік, індекс маси тіла (ВМІ), коморбідні дані та ад'ювантну терапію. Було застосовано t-критерій Стьюдента з метою отримання 95% довірчого (ДІ) та предиктивного інтервалів (ПІ). Після первинного пошуку ми зупинилися на 74 статтях, що відповідали критеріям включення та виключення.

#### **Синтез доказів**

#### ***Характеристика досліджень, що аналізувались***

Сім різних визначень НС застосовувались у рандомізованих та нерандомізованих дослідженнях, а саме:

- $\geq 1$  прокладки/д у 27 роботах;
- $>1$  прокладки/д – у 25 дослідженнях;
- будь-яке повідомлення щодо підтікання сечі – у 15 роботах;
- комбінація використання серветок та додаткова фіксація факту підтікання сечі – у 2 дослідженнях;
- питома вага інконтинентної сечі ( $\geq 1$  г/л або  $>2-20$  г/д) – у 3 роботах;
- використання будь-якої протекції від інконтиненції – у 2 дослідженнях;
- проведення хірургічного лікування НС – в 1 роботі.

Робот-асистований, відкритий та лапароскопічний доступи були проаналізовані в 42, 21 та 11 дослідженнях відповідно.

#### ***Результати синтезу доказів***

#### ***Пацієнт-асоційовані прогностичні фактори для НС***

Даний підрозділ аналізує результати потенційно пацієнт-асоційованих прогностичних факторів, про які повідомлялось найбільш часто в представлених дослідженнях.

#### ***Вік***

Усього 6 статей досліджували, чи дійсно вік впливає на виникнення НС після РП. Більшість авторів проводили уніваріантний та мультиваріантний аналіз прогностичних факторів, що спричинювали післяопераційне НС. На підставі мультиваріантного аналізу (МВА) 6, 5 та 4 дослідження вивчали роль віку та виникнення НС відповідно через 3, 3–12 та >12 міс після РП. Сумарна оцінка відношення шансів для віку щодо щорічного збільшення становила 1,04 (95% ДІ: 1,03–1,05), 1,03 (95% ДІ: 1,02–1,05) та 1,04 (95% ДІ: 1,02–1,07) через 3 міс, 3–12 міс та >12 міс після РП відповідно. Це свідчить про те, що у хворих більш старшого віку спостерігається підвищений ризик виникнення післяопераційного НС [8, 9, 56, 74].

Автори не виявили доказів того, що прогностичний ефект віку пов'язаний з часом виникнення НС ( $p=0,17$ ). Слід відзначити, що 2 дослідження аналізували вплив віку, використовуючи початкове обмеження  $\geq 65$  років (cutoff). Було також підтверджено, що більш вікові хворі мали більшу вірогідність виникнення НС після РП [10, 60].

Отже, результати метааналізу з рівнем доказовості 3 показали, що підвищення віку є фактором ризику



для НС після РП, незважаючи на методику визначення зазначеного терміну.

#### *Довжина мембранозної уретри*

Двадцять два дослідження вивчали взаємозв'язок між довжиною мембранозної уретри (ДМУ) та післяопераційним НС. У більшості робіт ДМУ визначали методом магнітно-резонансної томографії (МРТ) [71]. ДМУ визначалась як дистанція між простатичним апексом та початковим відділом бульбозної уретри та досліджувалась за допомогою T2-weighted МРТ в коронарній та сагітальній проєкції. Згідно з результатами проведених досліджень, середня ДМУ коливалась від 10,4 мм до 15,9 мм [8]. Результати 17 досліджень продемонстрували відношення ризиків (ВР) через 3 та 3–12 міс після РП відповідно [17–33].

Сумарна оцінка відношення шансів (ВШ) для ДМУ при збільшенні на 1 мм становила 0,81 (95% ДІ: 0,74–0,88) та 0,88 (95% ДІ: 0,76–0,91) через 3 міс та 3–12 міс після РП відповідно. Це підтверджувало той факт, що хворі з більш довгою ДМУ мали менший ризик виникнення НС після РП. Тільки одне дослідження на підставі застосування МВА для ДМУ проаналізувало та підтвердило більшу вірогідність післяопераційного НС у хворих з більш короткою ДМУ в терміні >12 міс. У роботі проведено аналіз двох дефініцій: strict інконтиненції (>0 серветок/день) та соціальної інконтиненції (>1 серветок/день) [30]. Використовуючи мета-регресивний аналіз для досліджень, що вивчали значення ДМУ, було виявлено, що вплив ДМУ поступово зменшується зі збільшенням часу після проведення РП ( $p=0,02$ ). Крім того, 5 досліджень проаналізували ДМУ як категорійну величину та знов дійшли висновку, що хворі з більшою ДМУ мали нижчий ризик НС після РП [14, 30–33].

Одне сучасне дослідження виявило залежність між прогностичним ефектом ДМУ з аналізом позиції везикоуретрального анастомозу та виникненням раннього НС після робот-асистованої РП [34].

Отже, результати МВА та мета-регресивних моделей засвідчили, що хворі з більшою ДМУ мали більшу вірогідність континенції після РП незалежно від варіанту визначення НС.

#### *Індекс маси тіла*

Наразі існує недостатньо даних, що аналізують зв'язок між ожирінням (body mass index [ВМІ]  $\geq 30$ ) та НС у хворих після РП. Однак останнім часом деякі хірурги вже намагаються враховувати ВМІ як прогностичний фактор деяких хірургічних ускладнень після виконання РП [35, 36]. Слід також відзначити, що сьогодні також обмежена кількість робіт, що окремо аналізують взаємозв'язок між ранньою інконтиненцією (1 міс) та тривалими термінами НС (24 міс) з одного боку, та ВМІ після РП – з іншого [37, 38].

Низка авторів зазначають, що чоловіки, які страждають на ожиріння, мають більшу вірогідність розвитку НС після РП. Це може бути пов'язане з більш частотою наявністю симптомів нижніх сечових шляхів у зазначеної групи хворих [10–12], зокрема в групі хворих з надмірною масою тіла та збільшенням жирової

клітковини в абдомінальній ділянці. Проте останні дослідження, що пов'язують залежність між ожирінням та НС, повідомляють, що сумарна оцінка ВШ дорівнювала 1,82 (95% ДІ: 0,92–3,58) для 3 міс після операції; 1,92 (95% ДІ: 0,91–4,06) – для 3–12 міс та 1,49 (95% ДІ: 0,92–3,21) – >12 міс після РП [39, 40]. Подібні результати були продемонстровані також у роботі Т. Mougaо та співавторів [41].

Отже, результати метааналізу та більшості мета-регресивних моделей свідчать, що ВМІ не є суттєвим фактором ризику післяопераційного НС [42–44].

#### *Передопераційні симптоми нижніх сечових шляхів*

Було проаналізовано 5 досліджень, що використовували шкалу International Prostate Symptom Score (IPSS) для визначення зв'язку між симптомами нижніх сечових шляхів (СНСШ) та післяопераційного НС. Вивчено результати уніваріантного аналізу та MVA. Наразі точаться дебати щодо того, чи дійсно наявність СНСШ погіршує результати післяопераційної континенції. Слід відзначити, що більшість авторів не підтверджують взаємозв'язок між наявністю передопераційних СНСШ та розвитком постпростатектомічної інконтиненції в перші 12 міс після операції [45–49].

#### *Об'єм передміхурової залози*

Було проаналізовано 5 робіт, що досліджували взаємозв'язок між об'ємом передміхурової залози (ОПЗ) та післяопераційним НС. У роботі Е. Rajih та співавторів [50] було доведено, що ефект розміру ПЗ на постпростатектомічну континенцію після робот-асистованої операції варіював у різних дослідженнях. У ретроспективній роботі Т. А. Skolarus та співавторів [52] відновлення континенції при великих розмірах простати (>100 г) було більш пізнім порівняно з хворими з передміхуровою залозою менших розмірів (<50 г); частота 3-місячної континенції після РАРП була 44% та 62,2% відповідно ( $p=0,03$ ). Віддалені результати були обмежені невеликою кількістю хворих з великими розмірами простати та недостатнім часом спостереження.

Сумарна оцінка ВШ у проведеному метааналізі для ОП протягом 3 міс, 3–12 міс та >12 міс після РП наведена в дослідженні М. Lardas та співавторів [51]. Остання для збільшення ОПЗ на 1 мл становила 1,005 (95% ДІ: 1,000–1,011), 1,004 (95% ДІ: 1,000–1,008) та 1,001 (95% ДІ: 0,096–1,005) через 3 міс, 3–12 міс та >12 міс після РП відповідно. Наведені результати не залежали від часу між РП та термінами визначення НС ( $p=0,65$ ) або варіантом визначення НС.

Отже, результати мета-аналізу та мета-регресивної моделі доводять, що ризик ППЕ НС збільшуються у хворих з великими розмірами простати в перші 12 міс після операції [53, 54].

#### *Індекс коморбідності Чарльсона*

Проаналізовано результати проведення 8 досліджень індексу коморбідності Чарльсона (ІКЧ) та його впливу на післяопераційне НС. МВА для ІКЧ через 3 міс після операції проведений у 4 дослідженнях. Сумарна оцінка становила 1,28 (95% ДІ: 1,09–1,50).

[56–59]. Проведено МВА для хворих у післяопераційному інтервалі 3–12 міс. За даними S. J. Jeong, H. J. Kim, J. H. Kim та співавторів [55], індекс коморбідності Чарльсона є статистично значимим фактором, що пов'язаний з відновленням континенції через 12 міс після виконання РП. Аналогічні дані отримали V. Ficarra, G. Novara та співавтори [1]. За даними M. Lardas та співавторів [8], сумарна оцінка ВШ становила 1,01 (95% ДІ: 0,59–1,70). Ми знайшли тільки одне дослідження, що оцінювало роль ІКЧ у виникненні НС при МВА у хворих >12 міс після операції. ВШ становило 1,12 (95% ДІ: 0,79–1,59) [50].

Отже, незважаючи на те, що дані були недостатньо статистично достовірними, їх синтез дозволяє зробити висновок, що ІКЧ пов'язаний з післяопераційним НС виключно в перші 3 міс після РП.

### **Тумор-асоційовані прогностичні фактори для НС**

Даний підрозділ підсумовує значення тумор-асоційованих прогностичних факторів, про які повідомляють останні дослідження найчастіше.

#### *Передопераційний простат-специфічний антиген*

У трьох дослідженнях проаналізований зв'язок між передопераційним простат-специфічним антигеном (ПСА) та післяопераційним НС. Автори застосовували методи уніваріантного аналізу та МВА.

Результати *random-effects* метааналізу та мета-регресивних моделей продемонстрували, що рівень передопераційного ПСА не є статистично достовірним фактором ризику виникнення післяопераційного НС [50, 57, 60].

#### *Біопсійний індекс Глісона*

Було проаналізовано 5 робіт, які досліджували асоціацію між індексом Глісона та ризиком виникнення НС після РП. Автори використовували методи уніваріантного аналізу та МВА. Рандом-ефективний метааналіз та мета-регресивна модель не виявили статистично достовірної залежності між передопераційним індексом Глісона та ризиком НС після РП [50, 57, 60–62].

### **Клінічна T-стадія**

Взаємозв'язок між сT-стадією та післяопераційним НС було проаналізовано в 7 роботах [50, 57, 60–64].

Під час дослідження застосовували уніваріантний аналіз або МВА. На підставі рандом-ефективного метааналізу та мета-регресивної моделі було зроблено висновок, що сT-стадія не має статистично значущого впливу на розвиток НС у післяопераційний період при виконанні РП.

Наведений огляд синтезував сучасні докази ризику виникнення НС у чоловіків після РП з приводу неметастатичного раку, які пов'язані безпосередньо з хворим та пухлинними характеристиками. Первинно ми проаналізували дослідження, що використовували МВА та сучасні рекомендації при огляді прогностичних факторів НС [65]. Завдяки достатній кількості прогностичних факторів для НС, що повідомляються в літературі, ми виконали метааналіз саме для тих показників, що найчастіше аналізуються в наукових дослідженнях та включаються в систематизовані огляди. Враховуючи гетерогенність деяких досліджень, було

застосовано рандом-ефективний підхід. У результаті проведеного аналізу для хворих, яким виконували РП як первинне лікування з приводу нРП, ми підтвердили, що чотири пацієнт-асоційовані фактори були статистично-достовірно пов'язані з післяопераційним НС незалежно від виду його визначення.

Вік, як раніше неодноразово повідомлялось, є важливим прогностичним фактором ППЕ НС [1]. Це було підтверджено останніми роботами, що аналізували предикцію постпростатектомічної інконтиненції [24, 66, 67]. Проведений метааналіз засвідчив, що вік є важливим прогностичним фактором НС незалежно від часу між РП та НС та варіантом визначення НС. Наприклад, сумарна оцінка ВШ віку до ризику виникнення НС у терміни 3–12 міс після РП становила 1,03 для щорічного приросту, що означало шанс збільшення для НС приблизно на 3% кожен рік та на 15% протягом кожних наступних 5 років.

Іншим фактором, що був асоційованим із статистично-значущим відновленням континенції у чоловіків після РП, незалежно від варіанту визначення НС, була передопераційна ДМУ. У проведеному метааналізі скоригована сумарна оцінка ВШ для ДМУ та НС дорівнювала 0,83 у терміни 3–12 міс після операції. Це означало, що шанс зменшення НС був приблизно 17% для кожного 1 мм збільшення ДМУ у зазначений період. Мета-регресивні результати довели, що скоригований *log* ВШ для ДМУ поступово зменшується зі збільшенням часу між виконанням РП та визначенням НС. Проте сьогодні є недостатньо даних з відповідним аналізом протягом першого року після операції. Наші результати подібні до останніх даних, що досліджували передопераційну ДМУ як прогностичний фактор щодо НС [32].

S. F. Mungovan та співавтори повідомляли, що середня ДМУ коливалась від 10,4 мм до 14,5 мм (хоча індивідуальні показники коливались від 5 до 34,3 мм). Результати нашого дослідження також підтримують використання ДМУ як змінної величини в розвитку предиктивної моделі щодо відновлення континенції після РП [24, 66].

Третій фактор, що мав підтвержене прогностичне значення для відновлення континенції в перші 12 міс після РП, був об'єм простати. У проведеному метааналізі сумарна оцінка скоригованого ВШ для кожного 1 мл приросту ОПЗ становила 1,005 для вірогідності НС протягом 3 міс після РП та 1,004 у період 3–12 міс. Ці результати означають, що на кожні 10 мл збільшення ОПЗ вірогідність виникнення НС збільшується на 5% у перші 3 міс після РП та на 4% протягом подальших 3–12 міс після операції. Однак слід взяти до уваги, що прогностичний ефект ОП був доведений для клінічно гетерогенної групи, для якої предиктивний інтервал (ПІ) також свідчив, що збільшення ОПЗ може деколи зменшувати ризик НС в окремих популяціях хворих. Потенційною причиною вказаної гетерогенності була варіабельність визначення ОПЗ. Це обумовлено тим, що більшість досліджень не уточнювали як саме проводилось оцінювання ОПЗ.

Низка авторів досліджували роль коморбідності, зокрема ІКЧ, у виникненні післяопераційного НС. Наші результати наводять на думку, що в перші 3 міс після РП збільшення ІКЧ підвищує ризик НС; про-

те вказана залежність не підтверджується в період 3–12 міс та >12 міс після РП.

Що стосується ролі інших пацієнт-асоційованих факторів, ми не виявили статистично достовірних доказів того, що ВМІ є важливим предиктором післяопераційного НС, як попередньо повідомлялось авторами в інших оглядах [1, 45]. Крім того, існує недостатньо даних стосовно ролі біопсійного індексу Глісона та сТ-стадії, щоб зробити аргументований висновок щодо їх прогностичного значення для НС. Слід додати, що не отримано статистично достовірної асоціації між рівнем PSA та післяопераційним НС.

Отже, вік, ДМУ, ОПЗ та ІКЧ є важливими факторами стратифікації ризику НС у клінічній практиці. Проте необхідно враховувати й інші предиктори (наприклад, хірургічні фактори) [45, 134]. Також важливо застосовувати метааналіз індивідуальних даних хворих задля вирішення питання гетерогенності між деякими дослідженнями.

### ВИСНОВКИ

Результати цього систематизованого огляду продемонстрували, що для хворих, яким було виконано

радикальну простатектомію (РП) в якості первинного методу лікування, основними факторами, що впливали на ризик розвитку нетримання сечі (НС), були збільшення віку, зменшення довжини мембранозної уретри та (з певним обмеженням) більший об'єм простати.

Ці фактори були статистично достовірно пов'язані з післяопераційним НС, принаймні протягом 12 міс після хірургічного втручання. Більш високий індекс коморбідності Чарлсона був асоційований з більшим ризиком НС, хоча це було продемонстровано виключно в перші 3 міс після РП.

Враховуючи недостатність наведених даних, сьогодні неможливо зробити остаточні висновки про роль біопсійного індексу Глісона, сТ-стадії та шкали IPSS. Наведені дані можуть інформувати клініцистів та хворих щодо вірогідності виникнення постпростатектомічної інконтиненції та допомогти вибрати коректний метод первинного лікування, а також надати напрямки подальших наукових досліджень. Це особливо стосується вивчення розвитку прогностичних моделей та номограм з метою оцінки абсолютного ризику НС після РП з урахуванням індивідуальних характеристик конкретного хворого.

### Відомості про авторів

**Головко Сергій Вікторович** – проф., кафедра урології, Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, м. Київ; тел.: (067) 633-80-03. *E-mail: sgoluro@gmail.com*

ORCID: 0000-0001-9479-2675

**Нікітін Олег Дмитрович** – завідувач, кафедра урології, Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, м. Київ; тел.: (067) 209-42-22. *E-mail: o.nikitin@i.ua*

ORCID: 0000-0002-6563-7008

**Резніков Геннадій Дмитрович** – асистент, кафедра урології, Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, м. Київ; тел.: (050) 904-95-33. *E-mail: hennadii\_reznikov@gmail.com*

ORCID: 0000-0002-8603-9851

### Information about the authors

**Golovko Sergii V.** – MD, PhD, DSc, Professor, Department of Urology, Bogomolets National Medical University, Kyiv; tel.: (067) 633-80-03. *E-mail: sgoluro@gmail.com*

ORCID: 0000-0001-9479-2675

**Nikitin Oleg D.** – MD, Head of Department of Urology, Bogomolets National Medical University, Kyiv; tel.: (067) 209-42-22. *E-mail: o.nikitin@i.ua*

ORCID: 0000-0002-6563-7008

**Reznikov Hennadii D.** – MD, Assistant of Professor, Department of Urology, Bogomolets National Medical University, Kyiv; tel.: (050) 904-95-33. *E-mail: hennadii\_reznikov@gmail.com*

ORCID: 0000-0002-8603-9851

### ПОСИЛАННЯ

- Ficarra V, Novara G, Rosen RC, Artibani W, Carroll PR, Costello A, et al. Systematic review and meta-analysis of studies reporting urinary continence recovery after robot-assisted radical prostatectomy. *Eur Urol.* 2012;62(3):405-17. doi: 10.1016/j.eururo.2012.05.045.
- O'Callaghan ME, Raymond E, Campbell J, Vincent AD, Beckmann K, Roder D, et al. Tools for predicting patient-reported outcomes in prostate cancer patients undergoing radical prostatectomy: a systematic review of prognostic accuracy and validity. *Prostate Cancer Prostatic Dis.* 2017;20(4):378-88. doi: 10.1038/pcan.2017.28.
- Auffenberg GB, Qi J, Dunn RL, Linsell S, Kim T, Miller DC, et al. Evaluation of Patient- and Surgeon-Specific Variations in Patient-Reported Urinary Outcomes 3 Months After Radical Prostatectomy From a Statewide Improvement Collaborative. *JAMA Surg.* 2021;156(3):e206359. doi: 10.1001/jamasurg.2020.6359.
- Averbeck MA, Marcelissen T, Anding R, Rahnama'i MS, Sahai A, Tubaro A. How can we prevent postprostatectomy urinary incontinence by patient selection, and by preoperative, peroperative, and postoperative measures? International Consultation on Incontinence-Research Society 2018. *NeuroUrol Urodyn.* 2019;38(5):S119-26. doi: 10.1002/nau.23972.
- Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG; PRISMA Group. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *PLoS Med.* 2009;6(7):e1000097. doi: 10.1371/journal.pmed.1000097.
- Higgins J, Thomas J, Chandler J. *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions.* London, UK: Cochrane Collaboration; 2020. Available from :www.training.cochrane.org/handbook.
- Hayden JA, van der Windt DA, Cartwright JL, Côté P, Bombardier C. Assessing bias in studies of prognostic factors. *Ann Intern Med.* 2013;158(4):280-6. doi: 10.7326/0003-4819-158-4-201302190-00009.
- Lardas M, Grivas N, Debray TPA, Zattoni F, Berridge C, Cumberbatch M, et al. Patient- and Tumour-related Prognostic Factors for Urinary Incontinence After Radical Prostatectomy for Nonmetastatic Prostate Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis. *Eur Urol Focus.* 2022;8(3):674-89. doi: 10.1016/j.euf.2021.04.020.
- Walsh PC, Partin AW, Epstein JI. Cancer control and quality of life following anatomical radical retropubic prostatectomy: results at 10 years. *J Urol.* 1994;152(5 Pt 2):1831-6. doi: 10.1016/s0022-5347(17)32396-0.
- Veshnavei HA. Urinary incontinence after radical prostatectomy and effects of 1 month pre-operative biofeedback training. *Am J Clin Exp Urol.* 2021;9(6):489-96
- Lepor H, Kaci L, Xue X. Continence

- following radical retropubic prostatectomy using self-reporting instruments. *J Urol.* 2004;171(3):1212-5. doi: 10.1097/01.ju.0000110631.81774.9c.
12. Okihara K, Kamoi K, Kanazawa M, Yamada T, Ukimura O, Kawachi A, Tsuneharu M. Transrectal ultrasound navigation during minilaparotomy retropubic radical prostatectomy: impact on positive margin rates and prediction of early return to urinary continence. *Int J Urol* 2009;16:820-6. doi: 10.1111/j.1442-2042.2009.02373.x.
13. Loughlin KR, Prasad MM. Post-prostatectomy urinary incontinence: a confluence of 3 factors. *J Urol.* 2010;183(3):871-7. doi: 10.1016/j.juro.2009.11.011.
14. Coakley FV, Eberhardt S, Kattan MW, Wei DC, Scardino PT, Hricak H. Urinary continence after radical retropubic prostatectomy: relationship with membranous urethral length on preoperative endorectal magnetic resonance imaging. *J Urol.* 2002;168(3):1032-5. doi: 10.1097/01.ju.0000025881.75827.a5.
15. Koratim MM. The male urethral sphincter complex revisited: an anatomical concept and its physiological correlate. *J Urol.* 2008;179(5):1683-9. doi: 10.1016/j.juro.2008.01.010.
16. Stolzenburg JU, Kallidonis P, Hicks J, Do M, Dietel A, Sakellaropoulos G, Al-Aown A, Liatsikos E. Effect of bladder neck preservation during endoscopic extraperitoneal radical prostatectomy on urinary continence. *Urol Int.* 2010;85(2):135-8. doi: 10.1159/000314842.
17. Choi SK, Park S, Ahn H. Randomized clinical trial of a bladder neck plication stitch during robot-assisted radical prostatectomy. *Asian J Androl.* 2015;17(2):304-8. doi: 10.4103/1008-682X.139258.
18. Cho DS, Lee EJ, Kim SJ, Kim SI. The influence of membranous stretched urethral length and urethral circumference on postoperative recovery of continence after radical prostatectomy: A pilot study. *Can Urol Assoc J.* 2015;9(5-6):E262-6. doi: 10.5489/cuaj.2563.
19. Sauer M, Tennstedt P, Berliner C, Well L, Huland H, Bud us L, Adam G, Beyersdorff D. Predictors of short and long term urinary incontinence after radical prostatectomy in prostate MRI: Significance and reliability of standardized measurements. *Eur J Radiol.* 2019;120:108668. doi: 10.1016/j.ejrad.2019.108668.
20. Soljanik I, Bauer RM, Becker AJ, Stief CG, Gozzi C, Solyanik O, et al. Is a wider angle of the membranous urethra associated with incontinence after radical prostatectomy? *World J Urol.* 2014;32(6):1375-83. doi: 10.1007/s00345-014-1241-5.
21. Nakane A, Kubota H, Noda Y, Takeda T, Hirose Y, Okada A, et al. Improvement in early urinary continence recovery after robotic-assisted radical prostatectomy based on postoperative pelvic anatomic features: a retrospective review. *BMC Urol.* 2019;19(1):87. doi: 10.1186/s12894-019-0519-8.
22. Kitamura K, China T, Kanayama M, Nagata M, Isotani S, Wakumoto Y, et al. Significant association between urethral length measured by magnetic resonance imaging and urinary continence recovery after robot-assisted radical prostatectomy. *Prostate Int.* 2019;7(2):54-9. doi: 10.1016/j.pmi.2018.06.003.
23. Ikarashi D, Kato Y, Kanehira M. Appropriate preoperative membranous urethral length predicts recovery of urinary continence after robot-assisted laparoscopic prostatectomy. *World J Surg Oncol.* 2018;16:224.
24. Jeong SJ, Yeon JS, Lee JK, Cha WH, Jeong JW, Lee BK, et al. Development and validation of nomograms to predict the recovery of urinary continence after radical prostatectomy: comparisons between immediate, early, and late continence. *World J Urol.* 2014;32(2):437-44. doi: 10.1007/s00345-013-1127-y.
25. Lee SE, Byun SS, Lee HJ, Song SH, Chang IH, Kim YJ, et al. Impact of variations in prostatic apex shape on early recovery of urinary continence after radical retropubic prostatectomy. *Urol.* 2006;68(1):137-41. doi: 10.1016/j.urolgy.2006.01.021.
26. Tienza A, Hevia M, Benito A, Pascual JI, Zudaire JJ, Robles JE. MRI factors to predict urinary incontinence after retro-pubic/laparoscopic radical prostatectomy. *Int Urol Nephrol.* 2015;47(8):1343-9. doi: 10.1007/s11255-015-1019-8.
27. Tienza A, Robles JE, Hevia M, Algarra R, Diez-Caballero F, Pascual JI. Prevalence analysis of urinary incontinence after radical prostatectomy and influential preoperative factors in a single institution. *Aging Male.* 2018;21(1):24-30. doi: 10.1080/13685538.2017.1369944.
28. Kim M, Park M, Pak S, Choi SK, Shim M, Song C, et al. Integrity of the Urethral Sphincter Complex, Nerve-sparing, and Long-term Continence Status after Robotic-assisted Radical Prostatectomy. *Eur Urol Focus.* 2019;5(5):823-30. doi: 10.1016/j.euf.2018.04.021.
29. Sadahira T, Mitsui Y, Araki M, Maruyama Y, Wada K, Edamura K, et al. Pelvic magnetic resonance imaging parameters predict urinary incontinence after robot-assisted radical prostatectomy. *Low Urin Tract Symptoms.* 2019;11(3):122-6. doi: 10.1111/luts.12245.
30. Greenberg SA, Cowan JE, Lonergan PE, Washington SL 3rd, Nguyen HG, Zagoria RJ, et al. The effect of preoperative membranous urethral length on likelihood of postoperative urinary incontinence after robot-assisted radical prostatectomy. *Prostate Cancer Prostatic Dis.* 2022;25(2):344-350. doi: 10.1038/s41391-022-00527-4.
31. Kim LHC, Patel A, Kinsella N, Sharabiani MTA, Ap Dafydd D, Cahill D. Association Between Preoperative Magnetic Resonance Imaging-based Urethral Parameters and Continence Recovery Following Robot-assisted Radical Prostatectomy. *Eur Urol Focus.* 2020;6(5):1013-1020. doi: 10.1016/j.euf.2019.01.011.
32. Mungovan SF, Sandhu JS, Akin O, Smart NA, Graham PL, Patel MI. Preoperative Membranous Urethral Length Measurement and Continence Recovery Following Radical Prostatectomy: A Systematic Review and Meta-analysis. *Eur Urol.* 2017;71(3):368-78. doi: 10.1016/j.eururo.2016.06.023.
33. Lin D, O'Callaghan M, David R. Does urethral length affect continence outcomes following robot-assisted laparoscopic radical prostatectomy (PALP)? *BMC Urol.* 2020;20(1):8. doi: 10.1186/s12894-020-0578-x.
34. Nakanishi Y, Matsumoto S, Okubo N, Tanabe K, Kataoka M, Yajima S, et al. Significance of postoperative membranous urethral length and position of vesicourethral anastomosis for short-term continence recovery following robot-assisted laparoscopic radical prostatectomy. *BMC Urol.* 2022;22(1):145. doi: 10.1186/s12894-022-01097-2.
35. Wei Y, Wu YP, Lin MY, Chen SH, Lin YZ, Li XD, et al. Impact of Obesity on Long-Term Urinary Incontinence after Radical Prostatectomy: A Meta-Analysis. *Biomed Res Int.* 2018;2018:8279523. doi: 10.1155/2018/8279523.
36. He B, Chen R, Gao X, Ren S, Yang B, Hou J, et al. Nomograms for predicting Gleason upgrading in a contemporary Chinese cohort receiving radical prostatectomy after extended prostate biopsy: development and internal validation. *Oncotarget.* 2016;7(13):17275-85. doi: 10.18632/oncotarget.7787.
37. Lavigueur-Blouin H, Noriega AC, Valdivieso R, Hueber PA, Bienz M, Alhathal N, et al. Predictors of early continence following robot-assisted radical prostatectomy. *Can Urol Assoc J.* 2015;9(1-2):e93-7. doi: 10.5489/cuaj.2086.
38. Gözen AS, Akin Y, Özden E, Ates M, Hruza M, Rassweiler J. Impact of body mass index on outcomes of laparoscopic radical prostatectomy with long-term follow-up. *Scand J Urol.* 2015;49(1):70-6. doi: 10.3109/21681805.2014.920416.
39. Ahlering TE, Eichel L, Edwards R, Skarecky DW. Impact of obesity on clinical outcomes in robotic prostatectomy. *Urol.* 2005;65(4):740-4. doi: 10.1016/j.urolgy.2004.10.061.
40. Wiltz AL, Shikanov S, Eggen SE, Katz MH, Thong AE, Steinberg GD, et al. Robotic radical prostatectomy in overweight and obese patients: oncological and validated-functional outcomes. *Urol.* 2009;73(2):316-22. doi: 10.1016/j.urolgy.2008.08.493.
41. Mourão TC, de Oliveira RAR, Favaretto RL, Santana TBM, Sacomani CAR, Bache-ga W Jr, et al. Should obesity be associated with worse urinary continence outcomes after robotic-assisted radical prostatectomy? a propensity score matching analysis. *Int Braz J Urol.* 2022;48(1):122-30. doi: 10.1590/S1677-5538.IBJU.2021.0457.
42. Kaplan SA, Lee JY, O'Neill EA, Meehan AG, Kusek JW. Prevalence of low testos-terone and its relationship to body mass index in older men with lower urinary tract symptoms associated with benign prostatic hyperplasia. *Aging Male.* 2013;16(4):169-72. doi: 10.3109/13685538.2013.844786.
43. Xu T, Wang X, Xia L, Zhang X, Qin L, Zhong S, et al. Robot-assisted prostatectomy in obese patients: how influential is obesity on operative outcomes? *J Endourol.* 2015;29(2):198-208. doi: 10.1089/end.2014.0354.
44. van Roermund JG, van Basten JP, Kiemeny LA, Karthaus HF, Witjes JA. Impact of obesity on surgical outcomes following open radical prostatectomy. *Urol Int.* 2009;82(3):256-61. doi: 10.1159/000209353.
45. Heesakkers J, Farag F, Bauer RM, Sandhu J, De Ridder D, Stenzl A. Pathophysiology and Contributing Factors in Postprostatectomy Incontinence: A Review. *Eur Urol.* 2017;71(6):936-44. doi: 10.1016/j.eururo.2016.09.031.
46. Dommer L, Birzele JA, Ahmadi K, Rampa M, Stekхов DJ, Strebelt RT. Lower urinary tract symptoms (LUTS) before and after robotic-assisted laparoscopic prostatectomy: does improvement of LUTS mitigate worsened incontinence after robotic prostatectomy? *Transl Androl Urol.* 2019;8(4):320-8. doi: 10.21037/tau.2019.06.24.
47. Bayoud Y, de la Taille A, Ouzzane A, Ploussard G, Allory Y, You R, et al. International Prostate Symptom Score is a predictive factor of lower urinary tract symptoms after radical prostatectomy. *Int J Urol.* 2015;22(3):283-7. doi: 10.1111/iju.12681.
48. Mohamad BA, Marszałek M, Brsner C, Ponholzer A, Wehrberger C, Willinger M, et al. Radical prostatectomy in Austria: a nationwide analysis of 16,524 cases. *Eur Urol.* 2007;51(3):684-8; discussion 689. doi: 10.1016/j.eururo.2006.06.022.
49. Singla N, Singla AK. Post-prostatectomy incontinence: Etiology, evaluation, and management. *Turk J Urol.* 2014;40(1):1-8. doi: 10.5152/tud.2014.222014.
50. Rajih E, Meskawi M, Alenizi AM, Zorn KC, Alnazzari M, Zanaty M, et al. Perioperative predictors for post-prostatectomy urinary incontinence in prostate cancer patients following robotic-assisted radical prostatectomy: Long-term results of a Canadian prospective cohort. *Can Urol Assoc J.* 2019;13(5):E125-31. doi: 10.5489/cuaj.5356.
51. Lardas M, Grivas N, Debray TPA, Zattoni F, Berridge C, Cumberbatch M, et al. Patient- and Tumour-related Prognostic Factors for Urinary Incontinence After Radical Prostatectomy for Non-metastatic Prostate Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis. *Eur Urol Focus.* 2022;8(3):674-89. doi: 10.1016/j.euf.2021.04.020.
52. Skolarus TA, Weizer AZ, Hedgepeth RC, He C, Wood DP Jr, Hollenbeck BK. Understanding early functional recovery after robotic prostatectomy.

- Surg Innov. 2012;19(1):5-10. doi: 10.1177/1553350611403770.
53. Li X, Zhang H, Jia Z, Wang Y, Song Y, Liao L, et al. Urinary continence outcomes of four years of follow-up and predictors of early and late urinary continence in patients undergoing robot-assisted radical prostatectomy. BMC Urol. 2020;20(1):29. doi: 10.1186/s12894-020-00601-w.
54. Konety BR, Sadetsky N, Carroll PR; CaPSURE Investigators. Recovery of urinary continence following radical prostatectomy: the impact of prostate volume--analysis of data from the CaPSURE Database. J Urol. 2007;177(4):1423-5; discussion 1425-6. doi: 10.1016/j.juro.2006.11.089.
55. Jeong SJ, Kim HJ, Kim JH, Oh JJ, Lee SC, Jeong CW, et al. Urinary continence after radical prostatectomy: predictive factors of recovery after 1 year of surgery. Int J Urol. 2012;19(12):1091-8. doi: 10.1111/j.1442-2042.2012.03106.x.
56. Lee DJ, Cheetham P, Badani KK. Predictors of early urinary continence after robotic prostatectomy. Can J Urol. 2010;17(3):5200-5.
57. Lee YJ, Jung JW, Lee S, Lee SW, Kim JH, Hong SK, et al. Contemporary trends in radical prostatectomy and predictors of recovery of urinary continence in men aged over 70 years: comparisons between cohorts aged over 70 and less than 70 years. Asian J Androl. 2020;22(3):280-6. doi: 10.4103/aja.aja\_62\_19.
58. Tilki D, Preisser F, Karakiewicz P, Shariat SF, Graefen M, Huland H, et al. The impact of time to catheter removal on short-, intermediate- and long-term urinary continence after radical prostatectomy. World J Urol. 2018;36(8):1247-53. doi: 10.1007/s00345-018-2274-y.
59. Sammon JD, Sharma P, Trinh QD, Ghani KR, Sukumar S, Menon M. Predictors of immediate continence following robot-assisted radical prostatectomy. J Endourol. 2013;27(4):442-6. doi: 10.1089/end.2012.0312.
60. Pinkhasov RM, Lee T, Huang R, Berkley B, Pinkhasov AM, Dodge N, et al. Prediction of Incontinence after Robot-Assisted Radical Prostatectomy: Development and Validation of a 24-Month Incontinence Nomogram. Cancers (Basel). 2022;14(7):1644. doi: 10.3390/cancers14071644.
61. Gacci M, Carini M, Simonato A, Imbimbo C, Gontero P, Briganti A, et al. Factors predicting continence recovery 1 month after radical prostatectomy: results of a multicenter survey. Int J Urol. 2011;18(10):700-8. doi: 10.1111/j.1442-2042.2011.02826.x.
62. Hatiboglu G, Teber D, Tichy D, Pahemik S, Hadaschik B, Nyarangi-Dix J, et al. Predictive factors for immediate continence after radical prostatectomy. World J Urol. 2016;34(1):113-20. doi: 10.1007/s00345-015-1594-4.
63. Palmer MH. Using epidemiology in patient education for post-prostatectomy urinary incontinence. Ostomy Wound Manage. 2001;47(12):20-5.
64. Eastham JA, Kattan MW, Rogers E, Goad JR, Ohori M, Boone TB, et al. Risk factors for urinary incontinence after radical prostatectomy. J Urol. 1996;156(5):1707-13.
65. Riley RD, Moons KGM, Snell KIE, Ensor J, Hooft L, Altman DG, et al. A guide to systematic review and meta-analysis of prognostic factor studies. BMJ. 2019;364:k4597. doi: 10.1136/bmj.k4597.
66. Matsushita K, Kent MT, Vickers AJ, von Bodman C, Bernstein M, Touijer KA, et al. Preoperative predictive model of recovery of urinary continence after radical prostatectomy. BJU Int. 2015;116(4):577-83. doi: 10.1111/bju.13087.
67. Tutolo M, Bruyneel L, Van der Aa F, Van Damme N, Van Cleynenbreugel B, Joniau S, et al. A novel tool to predict functional outcomes after robot-assisted radical prostatectomy and the value of additional surgery for incontinence. BJU Int. 2021;127(5):575-84. doi: 10.1111/bju.15242.
68. Pompe RS, Krüger A, Preisser F, Karakiewicz PI, Michl U, Graefen M, et al. The Impact of Anxiety and Depression on Surgical and Functional Outcomes in Patients Who Underwent Radical Prostatectomy. Eur Urol Focus. 2020;6(6):1199-204. doi: 10.1016/j.euf.2018.12.008.
69. Pompe RS, Leyh-Bannurah SR, Preisser F, Salomon G, Graefen M, Huland H, et al. Radical prostatectomy after previous TUR-P: Oncological, surgical, and functional outcomes. Urol Oncol. 2018;36(12):527.e21-8. doi: 10.1016/j.urolonc.2018.08.010.
70. Qin H, Qiu X, Ma H, Xu L, Xu L, Li X, et al. Predictors for immediate recovery of continence following Retzius-sparing robot-assisted radical prostatectomy: a case-control study. Int Urol Nephrol. 2019;51(5):825-30. doi: 10.1007/s11255-018-02071-4.
71. Regis L, Salazar A, Cuadras M, Miret E, Roche S, Celma A, et al. Preoperative magnetic resonance imaging in predicting early continence recovery after robotic radical prostatectomy. Actas Urol Esp (Engl Ed). 2019;43(3):137-42. doi: 10.1016/j.acuro.2018.07.003.
72. Rosenbaum CM, Mandel P, Tennstedt P, Preisser F, Marks P, Chun FK, et al. Effect of repeat prostate biopsies on functional outcomes after radical prostatectomy. Urol Oncol. 2018;36(3):91.e17-91.e22. doi: 10.1016/j.urolonc.2017.11.016.
73. Rossanese M, Crestani A, Palumbo V, Giannarini G, Inferrera A, Novara G, et al. Time of catheterization as an independent predictor of early urinary continence recovery after radical prostatectomy. Minerva Urol Nefrol. 2018;70(4):401-7. doi: 10.23736/S0393-2249.18.03068-0.
74. Shao IH, Chang YH, Hou CM, Lin ZF, Wu CT. Predictors of short-term and long-term incontinence after robot-assisted radical prostatectomy. J Int Med Res. 2018;46(1):421-9. doi: 10.1177/0300060517715396.

*Стаття надійшла до редакції 12.12.2022. – Дата першого рішення 15.12.2022. – Стаття подана до друку 16.01.2023*

# Цитомегаловірус: епідеміологія, етіологія, клініка, діагностика, значення в репродуктології, лікування та профілактика

I. I. Горпинченко, Ю. М. Гурженко<sup>1</sup>, В. В. Спиридоненко<sup>1</sup>, О. Ю. Гурженко<sup>2</sup>

<sup>1</sup>ДУ «Інститут урології ім. академіка О. Ф. Возіанова НАМН України», м. Київ

<sup>2</sup>Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика, м. Київ

Цитомегаловірусна інфекція є однією з найважчих інфекцій, що спричинює численні ураження різних систем і органів. Цитомегаловірус (ЦМВ) вражає імунну систему, головний мозок, органи дихання, травлення, сечовидільної системи тощо. Роль ЦМВ у формуванні перешкод до природного запліднення або запліднення за допомогою екстракорпоральних технологій у чоловіків є маловивченою та потребує подальшого дослідження. У більшості хвороба перебігає без будь-яких клінічних проявів, проте інколи ЦМВ може становити небезпеку, особливо для вагітних.

Найбільшої актуальності у чоловіків ЦМВ може набути у разі реалізації природнього шляху запліднення з ураженням кінетичних показників еякуляту та впливом вторинного імунного дефіциту на різні показники спермоплазми. Відкритим питанням залишаються можливості впливу ЦМВ на генетичний матеріал сперматозоїду, що бере участь у програмі екстракорпорального запліднення. Результати більшості досліджень свідчать про гіпотетичну можливість негативних наслідків хронічного активованого вірусного навантаження ЦМВ на сперматогенез загалом, а також на певні показники еякуляту (низькі кінетичні дані, зниження відсотків клітин у життєздатному пулі, підвищена аглютинація та агрегація сперматозоїдів).

Перинатальний скринінг на TORCH-інфекції вважається важливим для планування вагітності традиційним методом та за допомогою екстракорпоральних медичних технологій. Серологічна діагностика зазвичай проводиться жінкам і інколи чоловікам. Головним модусом є максимальна обізнаність лікаря з цього приводу щодо стану здоров'я подружньої пари.

**Ключові слова:** цитомегаловірус, епідеміологія, етіологія, клініка, діагностика, репродуктологія, лікування, профілактика.

## Cytomegalovirus: epidemiology, etiology, clinic, diagnostics, significance in reproductology, treatment and prevention

Yu. M. Gurzhenko, V. V. Spiridonenko, O. Yu. Gurzhenko

Cytomegalovirus infection is one of the most severe infections which causes multiple lesions in different systems and organs. Cytomegalovirus (CMV) affects the immune system, brain, respiratory, digestive, urinary systems, etc. The meaning of CMV in the formation of barrier for natural or in vitro fertilization in men is poorly understood and requires further investigation. In most cases, the disease passes without any clinical manifestations, but sometimes CMV can be dangerous, especially for pregnant women. In men CMV can become most relevant in the case of the implementation of the natural way of fertilization with damage to the kinetic indicators of ejaculate and the effect of secondary immune deficiency on various indicators of sperm plasma.

The possibilities of CMV influence on the genetic material of the sperm participating in the in vitro fertilization program remain an open discussion. The results of most studies indicate the hypothetical possibility of negative consequences of chronic activated CMV viral load on spermatogenesis in general, as well as on certain indicators of ejaculate (low kinetic data, decrease in the percentage of cells in the viable pool, increased agglutination and aggregation of spermatozoa).

Perinatal screening for TORCH-infections is an important examination for pregnancy planning by traditional way and for the pregnancy which occurs after in vitro fertilization. Serological diagnosis is usually performed on women and sometimes on men. The main modus operandi remains the maximum awareness of the doctor on this matter regarding the state of health of the married couple.

**Keywords:** cytomegalovirus, epidemiology, etiology, clinic, diagnosis, reproduction, treatment, prevention.

Технології екстракорпорального запліднення (ЕКЗ) є сучасними об'єктивними реаліями життя і набувають усе більшої популярності серед людства. Питання про зараження та передачу інфекції під час виконання таких медичних маніпуляцій порушувалися з моменту самої появи технології ЕКЗ. При цьому велике значення має скринінг пар на наявність інфікування на *C. trachomatis*, цитомегаловірус (ЦМВ) та бліду трепонему, вірусні гепатити В (ВГВ) та С (ВГС), а також ВІЛ-інфекції.

Усі ці інфекції не є абсолютним протипоказанням до ЕКЗ. Але за певних умов, якщо використовуються донорські гамети або ембріони, запобігання передачі інфекційних захворювань залежить від правильного вибору донора, включаючи скринінг. В ембріологічній лабораторії інфекційне забруднення системи ЕКЗ заслуговує на увагу і його можна запобігти, використовуючи стерильну техніку і доповнюючи живильне середовище перевіреною сироваткою або замінниками сироватки та антибіотиками. Особи, біологіч-

ний матеріал яких підлягає криоконсервації, повинні пройти скринінг на ВГВ, ВГС та ВІЛ, а для інфікованого та неінфікованого матеріалу слід використовувати окремі контейнери [1].

Перинатальний скринінг на TORCH-інфекції вважається важливим заходом планування вагітності традиційним методом та за допомогою екстракорпоральних медичних технологій. Здебільшого серологічна діагностика проводиться жінкам і дуже рідко – чоловікам. З цього приводу існують різні думки та припущення, але головним модусом залишається максимальна обізнаність лікаря з цього приводу щодо стану здоров'я подружньої пари.

За результатами вивчення зв'язку між наявною TORCH-інфекцією (IgG за відсутності IgM до ЦМВ, токсоплазмозу, вірусу простого герпесу та краснухи) та наслідками вагітності після проведення ЕКЗ/ІКСІ-ЕТ у 18 074 подружніх пар було встановлено, що попереднє інфікування вказаними інфекціями не мало кореляції з несприятливими наслідками вагітності та новонароджених при ЕКЗ/ІКСІ-ЕТ загалом. Лише наявність IgG за відсутності IgM до токсоплазмової інфекції могло бути пов'язаним з нижчою частотою передчасних пологів у пацієнток, які перенесли ЕКЗ/ІКСІ-ЕТ. Необхідність скринінгу TORCH IgG у процедурі ЕКЗ може вимагати переоцінки, а подальший аналіз може бути корисним для стратегії клінічного ведення таких випадків [2].

ЦМВ еволюціонував разом із людьми і зараз є однією з найпоширеніших інфекцій у всьому світі. ЦМВ – це тип вірусу герпесу (вірус герпесу 5-го типу). Результати аналізів крові свідчать, що від 60% до 90% дорослих є носіями вірусу ЦМВ. Ця інфекція є поширеною інфекцією вірусу герпесу з широким спектром симптомів: від повної відсутності симптомів до жару та розбитості (що нагадують інфекційний мононуклеоз) і до розладів, які вражають очі, мозок та інші внутрішні органи. У більшості інфікованих осіб не визначається жодних симптомів, але у деяких маються прояви субфебрилітету та нездування, із формуванням вторинного імунodefіциту, без потреби в лікуванні взагалі, або корекцією неспецифічними засобами.

Вроджений ЦМВ є найпоширенішою вірусною інфекцією, яка щороку вражає майже 40 тис. немовлят у США. Серед серонегативних жінок 1–4% отримують первинну інфекцію під час вагітності і більшість із цих жінок будуть безсимптомними. Попередній контакт матері із ЦМВ не виключає інфікування новонародженого [3]. ЦМВ традиційно вважається однією з причин мертвонародженості [4].

Отже, ЦМВ є найчастішою причиною вроджених інфекцій та пов'язана з дефектами розвитку плода та втраченою слуху. Вроджена ЦМВ-інфекція є найпоширенішою негенетичною причиною втрати слуху та неврологічних розладів у дітей (загальна поширеність становить приблизно 0,5% в Європі). У Франції не рекомендується систематичне обстеження під час вагітності; скринінг проводитиметься лише за наявності симптомів у матері чи плода. Приблизно 90% випадків інфікованих малюків є безсимптомними при народженні, і серед них ризик нейросенсорних наслідків становить 5–15%. Навпаки,

поширеність нейросенсорних порушень у новонароджених із симптомами коливається від 17% до 60%. Вроджена ЦМВ-інфекція повинна бути підтверджена при народженні до 21-го дня життя за допомогою полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР) на зразках слини або сечі. Необхідно провести повне клінічне обстеження, аналізи крові (загальний аналіз крові, аналіз крові на функції печінки, ПЛР на ЦМВ), перевірку слуху, УЗД головного мозку та огляд очного дна [5].

Ризик вродженої інфекції безпосередньо пов'язаний із материнським імунітетом і становить від 30–40% до 1–2% при первинних та вторинних випадках ураження відповідно. Лише близько 5–10% новонароджених із вродженою ЦМВ-інфекцією мають симптоми при народженні, майже 4% цих дітей можуть померти в ранньому віці, а 40–60% змушені жити з постійними наслідками (нейросенсорна приглухуватість, когнітивний дефіцит та порушення зору).

Безсимптомні новонароджені, зокрема народжені від матерів з непервинним інфікуванням ЦМВ, також схильні до ризику розвитку віддалених наслідків, які частіше розвиваються у перші 1–2 роки життя, можуть тривати до віку 5–7 років, але з часом тяжкість ураження здатна до зменшення. Серорозповсюдженість ЦМВ серед жінок дітородного віку та вагітних у Туреччині становить від 96% до 99,8%. Скринінгові тести на частоту вроджених ЦМВ за даними серостатусу матерів не дають змогу встановити справжню поширеність цих інфекцій, на відміну від більш показових систематичних скринінгових досліджень новонароджених [6–9].

Завдяки останнім було виявлено, що позитивний результат ДНК ЦМВ становить 1,6–1,9% у зразках слини, тоді як позитивний результат як слини, так і сечі та/або крові становить 0,2–1,4% у скринінгових дослідженнях новонароджених. Глікопротеїн В-1 (gB1) був найпоширенішим генотипом (38,4–83,3%) у новонароджених у Туреччині. Стандартні заходи та профілактичні практики громадської охорони здоров'я, такі як просвітництво матері, скорочення контактів вагітних із дітьми-розповсюджувачами вірусу та гігієна рук, посідають чільне місце у профілактиці материнських та вроджених інфекцій внаслідок відсутності вакцини, схваленої світовим суспільством та через низький захист від ЦМВ у існуючих вакцин [10]. Також розглядаються додаткові заходи, такі, як скринінг продуктів крові, особливо для людей з імунodefіцитом, та серологічний скринінг застосування екстракорпорального запліднення [11], а щодо чоловічої популяції такі дані відсутні, хоча мало ймовірно, що обидва гендери у цьому контексті будуть мати різке коливання показників.

Симптоми ЦМВ можуть виникнути одразу після зараження, а вірус залишається у латентному (неактивному) стані до кінця життя людини. Латентний ЦМВ може реактивуватися через реалізацію різних факторів, що призводить до зростання критичної маси вірусу в організмі. Це іноді може спричинити хворобу легень, травного тракту (виразкове ураження у кишечнику та стравоході), нервової системи (енцефаліт), статевих органів (цервіцит, зрідка – уретрит) або очей (ретиніт). Найбільш серйозні захворювання

завичай розвиваються у дітей, заражених до народження, а також у людей з ослабленою імунною системою, наприклад, у хворих на СНІД або тих, хто переніс трансплантацію органів. У людей з ослабленою імунною системою хвороба найчастіше є наслідком реактивації латентного вірусу.

Передача ЦМВ відбувається через тісні статеві або нестатеві (побутові) стосунки.

Інфіковані особи можуть періодично поширювати цитомегаловірус через свою сечу або слину у фазі активного стану ЦМВ. Вірус часто міститься у слизу шийки матки, спермі, калових масах та грудному молоці. У разі зараження вагітної плід може бути інфікований під час вагітності або під час пологів. Встановлено, що такі віруси простого герпеса, як цитомегаловірус (ЦМВ) та вірус герпесу людини 6-го типу (ВГЧ-6), помітно підвищують ризик розвитку мимовільного абортів і передчасних пологів у жінок, а також ризик мертвонародження [12].

ЦМВ може розвинути у людей після переливання зараженої крові або під час пересадки зараженого органа. Люди, які перенесли трансплантацію органів, зазвичай більш сприйнятливі до інфікування ЦМВ через потреби у пригніченні імунної системи за допомогою імунодепресантів.

Симптоматично ЦМВ інфекція є досить варіабельною. У деяких виникає загальне нездужання та жар, що тривають недовго, з формуванням безсимптомного субфебрилітету, який існує протягом певного часу і є резистентним до симптоматичного лікування. Чоловіки не завжди реагують на такі прояви хвороби, тому виявлення ЦМВ у них носить інцидентальний характер. Інфекція ЦМВ, подібно до вірусу Епштейна-Барр (ВЕБ, вірус герпесу 4-го типу), може спричинити певний тип інфекційного мононуклеозу у підлітків та молодих людей. Отже, спричинений ЦМВ мононуклеоз і спричинений ВЕБ мононуклеоз проявляється лихоманкою і втомою. Але ВЕБ також спричинює сильний біль у горлі. На відміну від останнього ЦМВ не викликає такого болю. У неінфікованої особи, яка заражається в результаті переливання крові, зараженої ЦМВ, іноді підвищується температура і через 2–4 тиж виникають ознаки запального процесу в печінці.

У разі вертикального шляху передачі ЦМВ від вагітної до дитини хвороба може спричинити: викидень, мертвонародження, смерть новонародженого, значне пошкодження печінки або головного мозку, втрату слуху або розумову відсталість у новонароджених [13].

Діагностика ЦМВ полягає у проведенні бактеріологічних (посів сечі або інших середовищ), клінічних (загальний аналіз крові, С-реактивний білок), імунологічних (імуноглобуліни специфічні, імунограма, ДНК-тестування методами ПЛР або ампліфікації нуклеїнових кислот) та морфологічних (біопсія тканин, мазки-відбитки) методів [14, 15].

Верифікація ЦМВ не завжди успішна на першому етапі. У немовлят ЦМВ може бути виявлений не одразу, хоча етіопатогенетичне лікування у таких випадках є вкрай необхідним, а здоровим дорослим та дітям, навпаки, діагностика інфекції ЦМВ не проводиться, бо лікування не є потрібним. Діагностичні за-

ходи з цього приводу можуть набувати актуальності у певних клінічних випадках, а саме:

- у загалом здорових осіб із підвищеною температурою та втомою протягом понад 1 міс;
- у людей з ознаками вторинного імунодефіциту та супутніми проявами інфекційного захворювання очей, головного мозку або травного тракту;
- у новонароджених із відповідними скаргами та анамнезом (високий ризик інфікування ЦМВ).

Велике клінічне значення мають результати виявлення ПЛР ЦМВ у спермі [16], високих монотонних рівнів антитіл до ЦМВ, що можуть підтвердити наявність у хворого первинної інфекції, хоча ці аналізи не здатні підтвердити наявність захворювання в реальному часі. У більшості обстежених спостерігають лише підвищення рівня IgG, як слідову реакцію щодо активації ЦМВ в анамнезі. У випадках розгорнутої клініки ЦМВ із реактивацією вірусу, особливо в осіб з ослабленою імунною системою, необхідно застосовувати ендоскопічні або морфологічні дослідження (біопсію уражених тканин).

Лікування інфекції, спричиненої ЦМВ, обумовлено топікою ураження системи або органа і потребує етіопатогенетичного лікування вогнища інфекції, з урахуванням плинності основного захворювання/ураження певного органа/системи (при ЦМВ-ретиніті призначають противірусні препарати; при ВІЛ/СНІД – специфічні ретровірусні препарати; при енцефаліті – додавання неспецифічних нейротрофічних препаратів тощо). Немовлятам призначають гіперімунну плазму,  $\gamma$ -глобулін специфічний з метою посилення самостійного активного імунітету [17, 18].

Зазначена методика імунотерапії сполучається з іншими імунокоректорами за наявності індивідуальних показань як у дітей, так і у дорослих, виключаючи випадки протипоказань до стимуляції імунітету (ВІЛ/СНІД, трансплантація).

Інфекції ЦМВ легкого ступеня зазвичай не лікуються, а симптоми проходять самостійно. У чоловіків із герпетичним ураженням статевих органів існує потреба у противірусних препаратах (валцикловір, ганцикловір, ацикловір або їхні комбінації), які призначаються внутрішньо або внутрішньовенно. Вважається, що лікування хворих на ВІЛ/СНІД препаратами, які використовуються для контролю ВІЛ (антиретровірусні препарати), допомагає захистити організм від інфекції ЦМВ. Пацієнти у післятрансплантаційний період часто отримують противірусні препарати для профілактики ЦМВ. Моніторинг інфікованих новонароджених та їх матерів під час вагітності, післяпологова діагностика та консультування батьків також мають вирішальне значення. Втрата слуху може бути виявлена на ранній стадії за допомогою скринінгових тестів, що стають рутинною практикою для всіх новонароджених.

Отже, когнітивний та психосоціальний розвиток дітей, які постраждали від інфекції, підтримується логопедією, використанням слухових апаратів та іншими практиками. Однак слід зазначити, що функції слуху в інфікованих новонароджених можуть бути нормальними при народженні, але ці новонароджені схильні до ризику прогресуючої нейросенсорної приглухуватості. Для ранньої діагностики безсимп-



томних новонароджених важливо використовувати тести ЦМВ як частину програм скринінгу новонароджених. Ще одним профілактичним підходом є лікування матері та дитини протівірусними препаратами та препаратами, що безпосередньо впливають на вірус. Пасивна імунізація вагітних та лікування симптоматичних новонароджених валацикловіром чи ганцикловіром продемонстрували позитивні результати.

ЦМВ-інфекція є найпоширенішою перинатальною інфекцією, яка може призвести до серйозних ушкоджень плода. Від 40% до 50% немовлят, народжених матерями з первинним ЦМВ, будуть мати вроджені інфекції. З них від 5% до 18% матимуть явні симптоми при народженні. Смертність у цих дітей становить майже 30%. Близько 80% тих, хто вижив, будуть мати серйозні неврологічні захворювання. У більшості немовлят із вродженим інфікуванням при народженні симптомів може не виявитися, але від 10% до 15% цих дітей згодом матимуть такі наслідки, як дефекти зору та слуху. Якщо рецидив або реактивація ЦМВ-інфекції розвивається під час вагітності, ризик серйозного ураження плода дуже низький. Так само неонатальна інфекція, отримана під час пологів або під час годування груддю, також становить мінімальний ризик для дитини. Оскільки антимікробна терапія та імунпрофілактика ЦМВ-інфекції не є задовільними, вагітних необхідно ознайомити із заходами профілактики [19].

У медичній практиці США з приводу ризиків інфікування на ЦМВ та профілактику рекомендують проведення перевірки діагнозу первинної ЦМВ-інфекції матері, проведення діагностики ЦМВ-інфекції плода та визначення ризиків антенатальної терапії з цього приводу. До рекомендацій сьогодні додають такі положення:

- а) щоб жінки з діагнозом первинної ЦМВ-інфекції під час вагітності були поінформовані про те, що ризик вродженої інфекції становить у середньому 30–50%, а тяжкість інфекції широко варіюється (найкраща практика);
- б) для жінок із підозрою на первинну ЦМВ-інфекцію під час вагітності рекомендується діагностика сероконверсії IgG або позитивного IgM на ЦМВ, позитивного IgG та низької авідності IgG (ступінь 1B);
- в) амніоцентез є найкращим варіантом пренатального діагностичного заходу щодо виявлення вродженої ЦМВ-інфекції у плода, який виконується у термін понад 21 тиждень гестації та понад 6 тижнів від інфікування матері (ступінь 1C);
- г) рутинний скринінг усіх вагітних на наявність первинної ЦМВ-інфекції у цей час не рекомендується (ступінь 1B);
- д) не рекомендується антенатальна терапія ганцикловіром чи валацикловіром, а будь-яка антенатальна терапія (протівірусними препаратами, або гіперімуноглобуліном ЦМВ) може бути запропонована лише як частина протоколу дослідження (найкраща практика) [3].

Дослідження, присвячені впливу ЦМВ на чоловічу репродуктивну систему, свідчать про можливий негативний вплив ЦМВ у багатьох випадках, які стосуються переважно хворих із розгорнутими симптомами інфекції або з ускладненнями органного ураження [20].

Наявність у таких пацієнтів вторинного імунodefіциту та різних інфекційно-запальних вогників може негативного впливати на стан сперматогенезу.

За даними певних авторів, проведення аналізу частоти ЦМВ у зразках сперми чоловіків із проблемами безплідності та його зв'язку із параметрами сперми базувалося на даних ПЛР-скринінгу. Об'єктом дослідження були групи порівняння результатів 100 фертильних чоловіків із результатами 100 безплідних чоловіків, при цьому у 30 (15%) із 200 зразків були позитивними на ДНК-вірус ЦМВ – 23/100 чоловіків (23%) в основній групі та 7/100 чоловіків (7%) у контрольній групі. Кількість сперматозоїдів та їхня рухливість у фертильних осіб були вищими, ніж у нефертильних, також було виявлено достовірний зв'язок між поширеністю ЦМВ-інфекції та чоловічою безплідністю. На думку авторів, поширеність ЦМВ-інфекції була вищою у безплідних чоловіків порівняно з фертильними чоловіками. Дослідники рекомендували пацієнтам із ЦМВ протівірусне лікування з метою покращення якості сперми та успішного ЕКЗ [21].

Іншим питанням є можливість впливу ЦМВ на генетичний матеріал сперматозоїду, що бере участь у програмі ЕКЗ. Наведені нижче дослідження заперечують вплив ЦМВ саме на вміст сперматозоїду, але вказують на гіпотетичну можливість негативних наслідків хронічного активованого вірусного навантаження ЦМВ на сперматогенез загалом, а також певні показники еякуляту (низькі кінетичні дані, зниження відсотків клітин у життєвездатному пулі, підвищена аглютинація та агрегація сперматозоїдів) [22].

Цікавим є дослідження впливу ЦМВ у миші на етапи дозрівання *in vitro*, процеси запліднення, дроблення та утворення бластули ооцитів миші. В експерименті незрілі ооцити було інфіковано *in vitro* мишачим штамом ЦМВ у різних дозах (100 TCID<sub>50</sub>), 10 TCID<sub>50</sub> і 1 TCID<sub>50</sub>). Під час спостереження процесів дозрівання ооцитів *in vitro*, запліднення, дроблення та утворення бластул, а також аналізу ультраструктурних змін після культивування з вірусами не було виявлено суттєвих відмінностей у технологіях ІВМ, ЕКЗ, дробленні та утворенні бластул між групами, які отримували вірус у різних дозах. Ультраструктурні аномалії спостерігалися в ооцитах, оброблених 100 TCID<sub>50</sub> вірусів, без ознак впливу на кінцеві результати. Отже, результати дослідження свідчать, що ЦМВ миші не має помітного впливу на всі ланки дроблення та утворення бластули незрілих ооцитів мишей [23].

Під час обстеження 67 пар, що пройшли 72 цикли ЕКЗ-ЕТ, сироваткові антитіла до ЦМВ були виявлені у 62% жінок і 37% обстежених чоловіків. ДНК цитомегаловірусу людини була виявлена у 25% зразків еякуляту та у 19% зразках цервікального слизу, але ампліфікації ДНК ЦМВ із матеріалу ооцитів чи ембріонів встановлено не було. За відсутності ампліфікації ДНК ЦМВ у жодному з ооцитів або ембріонів автори дослідження наголошують на малоімовірному шляху передача ЦМВ під час донорства ооцитів або ембріонів [24].

Цікаві результати антенатального скринінгу за період з 2000 до 2005 рр. із визначенням в плазмі крові титрів *Toxoplasma gondii*, краснухи, ЦМВ і *Chlamydia trachomatis* у 1954 палестинських жінок, що звернулися

до центру Екстракорпорального запліднення із скаргами на непліддя/самоаборти. Було встановлено позитивні результати антитіл до *T. gondii* (7,9%), ЦМВ (6%), краснухи (7%) та *C. trachomatis* (12,8%), що автори дослідження вважають за медичну проблему серед вагітних (фактор передчасного переривання вагітності) та наголошують про необхідність втілення до практичної медицини відповідних скринінгових програм [25], хоча скринінг саме немовлят вважається найбільш ефективним заходом.

Результати дослідження можливостей передачі ЦМВ мишей статевим шляхом та впливу цього вірусу на запліднення *in vitro* свідчать, що самцям мишей прищеплювали мишачий цитомегаловірус (МСМВ) для отримання гострої генералізованої інфекції. Після цього МСМВ був виділений як з епідидимальної сперми, так і з сім'яних пухирців, а також із маткової сперми (у самиць після спарювання), що дозволяє припустити стетевий шлях передачі у МСМВ. Оскільки наявність вірусу в еякуляті може вплинути на процес запліднення, вплив МСМВ на запліднення гамет миші та подальший ембріональний розвиток вивчали *in vitro*. Хоча швидкість запліднення знижувалась при попередній інкубації сперматозоїдів із МСМВ, це також спостерігалось при використанні інактивованого нагріванням штаму МСМВ. Такі результати дозволяють припустити, що цей ефект не був пов'язаний із прямою інфекційною взаємодією між вірусом та гаметами. Подальший ембріональний розвиток був нормальним без ознак продуктивної інфекції преімплантаційного ембріона [26].

Невисокий ризик інфікування людським ЦМВ під час ЕКЗ не надає права до неухважного ставлення до цієї інфекції [27].

Так, в одній із наукових робіт було висловлено думку про те, що серопозитивність до ЦМВ може бути пов'язаною із специфічним прозапальним імунним фенотипом у жінок, що зазнали невдачі з імплантацією. Довгий час серопозитивність до ЦМВ вважали безпечним клінічним станом.

В останні десятиліття як клінічні спостереження, так і результати досліджень продемонстрували, що сама присутність ЦМВ в організмі людини специфічно впливає на імунну систему і на репродукцію як процес, який багато в чому залежить від функції імунних клітин. Анти-ЦМВ IgG, авідність IgG, субпопуляції лімфоцитів, а також цитотоксичність NK вивчали у 470 жінок із безпліддям, які підходили для ЕКЗ/ЕТ. Загалом 419 пацієнток були

IgG анти-ЦМВ-позитивними (ЦМВ-серопозитивними) і лише 51 (10,8%) були IgG анти-ЦМВ-негативними (ЦМВ-серонегативними), без жодного випадку клінічно значущого рівня низкоавидного IgG. У ЦМВ-серопозитивних пацієнтів були значно підвищені рівні експресії HLA-DR на Т-лімфоцитах (як на CD3CD8, так і особливо на субпопуляціях CD3CD4) та HLA-DR на NK-лімфоцитах (CD56+CD3-), підвищений рівень NKT-подібних клітин (CD3+CD8+CD56+), але знижений рівень CD8+ NK-лімфоцитів порівняно із серонегативними пацієнтами з ЦМВ. Ця відмінність була спричинена значною кількістю осіб із відхиленим «акцентуованим» імунним фенотипом серопозитивних пацієнтів із ЦМВ. Останні мали підвищений (>7,5%) рівень експресії HLA-DR на Т-хелперах у 136 випадках із 419 (32,4%), тоді як у ЦМВ-серонегативній групі така акцентуація спостерігалась лише у 3 із 51 (5,8%) пацієнта (OR-5,9,  $p < 0,0003$ ).

Кількість випадків значного підвищення позитивних NK-клітин частіше спостерігалось у ЦМВ-серопозитивній групі порівняно із серонегативною. Автори дослідження припускають, що серопозитивність ЦМВ здатна специфічно впливати на імунну систему із формуванням прозапального фенотипу у частини інфікованої популяції. Виявлено, що акцентуації в імунному фенотипі у ЦМВ-серопозитивних жінок дуже схожі з раніше описаними станами в контексті зв'язку з репродуктивними порушеннями, але без урахування серостатусу ЦМВ [28].

## ВИСНОВКИ

Отже, роль ЦМВ у формуванні перешкод до природного запліднення або запліднення за допомогою екстракорпоральних технологій у чоловіків є маловивченою та такою, що потребує подальшого аналізу цього питання. Відсоток інфікування чоловіків ЦМВ є меншим, ніж у жінок та дітей, але сам факт інфікування здатний у певних випадках до пригнічення імунної системи. Останнє не є типовим ускладненням, розвивається нечасто, має прихований перебіг і здатне до самостійної корекції організмом, без необхідності будь-якої терапії.

Можна припустити, що найбільшої актуальності у чоловіків ЦМВ може набути у разі реалізації природного шляху запліднення, з ураженням кінетичних показників еякуляту та впливом вторинного імунного дефіциту на різні показники спермоплазми (аглютинацію, агрегацію, рН).

## Відомості про авторів

**Горпинченко Ігор Іванович** – д-р мед. наук, проф., генеральний директор, Український інститут сексології і андрології, завідувач, відділ сексопатології та андрології, ДУ «Інститут урології імені академіка О.Ф. Возіанова НАМН України», м. Київ. *E-mail: sexology@sexology.com.ua*

ORCID: 0000-0002-0366-8570

**Гурженко Юрій Миколайович** – д-р мед. наук, проф., головний науковий співробітник, відділ сексопатології та андрології, ДУ «Інститут урології імені академіка О. Ф. Возіанова НАМН України», м. Київ; тел.: (050) 668-08-08. *E-mail: yu.gurzenko@gmail.com*

ORCID: 0000-0002-9116-2157

**Спирidonенко Володимир Володимирович** – канд. мед. наук, доцент, старший науковий співробітник, відділ сексопатології та андрології, ДУ «Інститут урології імені академіка О. Ф. Возіанова НАМН України», м. Київ; тел.: (050) 616-03-90. *E-mail: vspiridonenko@gmail.com*

ORCID: 0000-0002-7366-7282

**Гурженко Олена Юрївна** – канд. мед. наук, асистент, кафедра акушерства, гінекології та перинатології, Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика, м. Київ; тел.: (050) 165-75-25. *E-mail: espoir7ua@hotmail.fr*

ORCID: 0000-0002-8044-5530

## Information about the authors

**Gorpynchenko Igor I.** – MD, PhD, DSc, Professor, Chief Executive Officer of the Ukrainian Institute of Sexology and Andrology, Head, Department of Sexopathology and Andrology, State Institution «Institute of Urology named after academician O.F. Vozianov of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine», Kyiv. *E-mail: sexology@sexology.com.ua*  
ORCID: 0000-0002-0366-8570

**Gurzhenko Yuriy M.** – MD, PhD, DSc, Professor, Chief Researcher, Department of Sexopathology and Andrology, State Institution, «Institute of Urology named after academician O. F. Vozianov of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine», Kyiv, tel.: (050) 668-08-08. *E-mail: yu.gurzhenko@gmail.com*  
ORCID: 0000-0002-9116-2157

**Spyrydonenko Volodymyr V.** – MD, PhD, Associate Professor, Senior Researcher, Department of Sexopathology and Andrology, State Institution, «Institute of Urology named after academician O. F. Vozianov of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine», Kyiv, tel.: (050) 616-03-90. *E-mail: vspiridonenko@gmail.com*  
ORCID: 0000-0002-7366-7282

**Gurzhenko Olena Yu.** – MD, PhD, Assistant of Professor, Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Department of Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Kyiv, tel.: (050) 165-75-25. *E-mail: espoir7ua@hotmail.fr*  
ORCID: 0000-0002-8044-5530

## ПОСИЛАННЯ

1. Steyaert SR, Leroux-Roels GG, Dhont M. Infections in IVF: review and guidelines Hum Reprod Update. 2000;6(5):432-41. doi: 10.1093/humupd/6.5.432.
2. Liu Y, Wu Y, Wang F, Wang S, Zhao W, Chen L, et al. The Association Between Previous TORCH Infections and Pregnancy and Neonatal Outcomes in IVF/CSI-ET: A Retrospective Cohort Study. Front Endocrinol (Lausanne). 2020;11:466. doi: 10.3389/fendo.2020.00466.
3. Hughes BL, Gyamfi-Bannerman C. Diagnosis and antenatal management of congenital cytomegalovirus infection Society for Maternal-Fetal Medicine (SMFM); Am J Obstet Gynecol. 2016;214(6):5-11. doi: 10.1016/j.ajog.2016.02.042.
4. Lawn JE, Blencowe H, Waiswa P, Amouzou A, Mathers C, Hogan D, et al. Stillbirths: rates, risk factors, and acceleration towards 2030. Lancet. 2016;387(10018):587-603. doi: 10.1016/S0140-6736(15)00837-5.
5. Nicloux M, Peterman L, Parodi M, Magny J-F. Outcome and management of newborns with congenital cytomegalovirus infection Arch Pediatr. 2020;27(3):160-5. doi: 10.1016/j.arcped.2020.01.006.
6. Rawlinson WD, Boppana SB, Fowler KB, Kimberlin DW, Lazzarotto T, Alain S, et al. Congenital cytomegalovirus infection in pregnancy and the neonate: consensus recommendations for prevention, diagnosis, and therapy. Lancet Infect Dis. 2017;17(6):e177-e188. doi: 10.1016/S1473-3099(17)30143-3.
7. Logvinova O, Pomazunovskaya E, Sokur O. Congenital cytomegalovirus infection: ICCRG guidelines and management aspects that are at the stage of clinical trials. Child's Health. 2021;13(2):187-93. doi: 10.22141/2224-0551.13.2.2018.129553.
8. Revello MG, Tibaldi C, Masuelli G. Prevention of primary cytomegalovirus infection in pregnancy. EBioMedicine. 2015;2(9):1205-10. doi: 10.1016/j.ebiom.2015.08.003.
9. De Rose DU, Ronchetti MP, Tzialla C, Giuffrè M, Auriti C. Editorial: Congenital and perinatal infections: How to prevent sequelae in neonates and children. Front Pediatr. 2023;11:1142636. doi: 10.3389/fped.2023.1142636.
10. Yamada H, Tanimura K, Fukushima S, Fujioka K, Deguchi M, Sasagawa Y, et al. A cohort study of the universal neonatal urine screening for congenital cytomegalovirus infection. J Infect Chemother. 2020;26(8):790-4. doi: 10.1016/j.jiac.2020.03.009.
11. Şahiner F. Current Approaches in the Diagnosis and Management of Congenital Cytomegalovirus Infections and the Situation in Turkey. Mikrobiyol Bul. 2020;54(1):171-190. doi: 10.5578/mb.68978.
12. Kushch AA, Kisteneva LB, Klimova RR, Cheshik SG. The role of herpesviruses in development of diseases of the urogenital tract and infertility in women. Vopr Virusol. 2021;65(6):317-25. doi: 10.36233/0507-4088-2020-65-6-2.
13. Plosa EJ, Esbenshade JC, Fuller MP, Weitkamp J-H. Cytomegalovirus infection. Pediatr Rev. 2012;33(4):156-63; quiz 163. doi: 10.1542/pir.33-4-156.
14. Wood AM, Hughes BL. Detection and Prevention of Perinatal Infection: Cytomegalovirus and Zika Virus. Clin Perinatol. 2018;45(2):307-23. doi: 10.1016/j.clp.2018.01.005.
15. Auriti C, De Rose DU, Santisi A, Martini L, Ptersigilli F, Bersani I, et al. Pregnancy and viral infections: mechanisms of fetal damage, diagnosis and prevention of neonatal adverse outcomes from cytomegalovirus to SARS-CoV-2 and Zika virus. Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis. 2021;1867(10):166198. doi: 10.1016/j.bbdis.2021.166198.
16. Naumenko VA, Tyulenev YA, Yakovenko SA, Kurilo LF, Shileiko LV, Segal AS, et al. Detection of human cytomegalovirus in motile spermatozoa and spermatogenic cells in testis organotypic culture. Herpesviridae. 2011;2:7-14. doi: 10.1186/2042-4280-2-7.
17. Revello MG, Lazzarotto T, Guerra B, Spinillo A, Ferrazzi E, Kustermann A, et al. A randomized trial of hyperimmune globulin to prevent congenital cytomegalovirus. N Engl J Med. 2014;370(14):1316-26. doi: 10.1056/NEJMoa1310214.
18. Hughes BL, Clifton RG, Rouse DJ, Saade GR, Dinsmoor MJ, Reddy UM, et al. A Trial of Hyperimmune Globulin to Prevent Congenital Cytomegalovirus Infection. N Engl J Med. 2021;385(5):436-44. doi: 10.1056/NEJMoa1913569.
19. Brown H L, Abernathy M P. Cytomegalovirus infection. Semin Perinatol. 1998;22(4):260-6. doi: 10.1016/s0146-0005(98)80014-1.
20. Diosi P, Nevinglovski O, Babu ceac L, David C. Incidence of cytomegalic infection in man Pathol Microbiol (Basel). 1967;30(4):453-68. doi: 10.1159/000161679.
21. Mohseni M, Mollaei HR, Arabzadeh S AI, Mirshekari T R, Ghorbani P. Frequency of cytomegalovirus in fertile and infertile men, referring to Afzalipour Hospital IVF Research Center, Kerman, IRAN: A case-control study. Int J Reprod Biomed. 2018;16(7):443-6.
22. Axelrod P, Talbot G H. Infection control considerations for in vitro fertilization and embryo transfer programs. Infect Control. 1986;7(7):373-8. doi: 10.1017/s019594170006450x.
23. Wang X, Zhang X, Chen S, Zhu G, Ai J. The effects of murine cytomegalovirus on the maturation, fertilization, cleavage and blastula formation of mouse oocytes in vitro J Huazhong Univ Sci Technol Med Sci. 2007;27(4):468-70. doi: 10.1007/s11596-007-0431-4.
24. Witz C A, Duan Y, Burns WN, Atherton SS, Schenken RS. Is there a risk of cytomegalovirus transmission during in vitro fertilization with donated oocytes? Fertil Steril. 1999;71(2):302-7. doi: 10.1016/s0015-0282(98)00433-6.
25. Al-Hindi A, Al-Helou T, Al-Helou Y. Seroprevalence of Toxoplasma gondii, cytomegalovirus, rubella virus and Chlamydia trachomatis among infertile women attending in vitro fertilization center, Gaza strip, Palestine. J Egypt Soc Parasitol. 2010;40(2):451-8. doi: 10.4274/tjod.35902.
26. Neighbour PA, Fraser LR. Urine cytomegalovirus and fertility: potential sexual transmission and the effect of this virus on fertilization in vitro. Fertil Steril. 1978;30(2):216-22.
27. Zhang L, Wang X, Feng G, Zeng Y, Wang R, Xie Z. The epidemiology and disease burden of congenital TORCH infections among hospitalized children in China: A national cross-sectional study. PLoS Negl Trop Dis. 2022;16(10):e0010861. doi: 10.1371/journal.pntd.0010861.
28. Dons'koi BV, Tutchenko TM, Chernyshov VP, Stepaniuk KS. HCMV seropositivity is associated with specific proinflammatory immune phenotype in women with implantation failure. Immunol Lett. 2020;217:84-90. doi: 10.1016/j.imlet.2019.11.008.

Стаття надійшла до редакції 06.02.2023. – Дата першого рішення 14.02.2023. – Стаття подана до друку 21.03.2023

# Корекція фармакогенних сексуальних дисфункцій

Г. С. Кочарян

Навчально-науковий інститут післядипломної освіти Харківського національного медичного університету

Проблема сексуальної дисфункції, що може виникнути у будь-якій фазі циклу сексуального реагування, заважає як чоловікам, так і жінкам отримувати задоволення від сексуальної активності. Серед найчастіших причин сексуальних дисфункцій слід виділити побічну дію деяких лікарських препаратів, а також різні психогенні та соматогенні фактори. Існують такі стратегії, які можуть бути корисні в усуненні/зменшенні або недопущенні розвитку несприятливих побічних ефектів ліків на сексуальну сферу: 1. Очікування розвитку толерантності по відношенню до прийнятого препарату. Слід зважати увагу на той факт, що повне усунення сексуальної дисфункції лімітується невеликою частиною випадків і може вимагати значного часу. 2. Зменшення дози препарату. 3. Використання змінних доз ліків, які мають більш тривалий період напіввиведення. 4. Тимчасове скасування приймання лікарських засобів, що може призвести до розвитку синдрому відміни та/або відновленню психопатологічної симптоматики. 5. Заміна препарату на такий, який, маючи подібну до основного захворювання дію, не викликає побічних несприятливих наслідків з боку сексуальної сфери. 6. Оскільки заміна одного препарату на інший у межах однієї фармакологічної групи може виявитися неефективною, то іноді може бути рекомендовано використання інших методів, наприклад психотерапія. 7. Призначення до основного препарату, який обумовлює побічні негативні ефекти на сексуальну сферу, фармакологічних засобів, що елімінують дані ефекти. 8. Вибір часу статевих відносин, що пов'язаний з дозою антидепресанту, який може негативно впливати на сексуальні функції.

Ретельний підхід до збереження сексуальних функцій і змін, пов'язаних із вживанням лікарських засобів, можуть допомогти подолати тривожність з приводу сексуальної дисфункції і мотивувати пацієнтів до лікування, збереження сексуального здоров'я і здоров'я в цілому.

**Ключові слова:** побічна дія лікарських засобів, сексуальні дисфункції, корекція.

## Correction of pharmacogenic sexual dysfunctions

H. S. Kocharyan

The problem of sexual dysfunction, which can occur in any phase of the sexual response cycle, prevents both men and women from satisfaction of sexual activity. Among the most frequent causes of sexual dysfunctions are the side effects of certain medications, as well as the different psychogenic and somatogenic factors.

There are the following strategies that can be useful in eliminating/reducing or preventing the development of adverse side effects of drugs in the sexual sphere: 1. Waiting for the development of tolerance in relation to the drug taken. Attention should be paid to the fact that complete elimination of sexual dysfunction is limited to a small number of cases and may require long time. 2. The reducing of the drug dose. 3. The use of variable drug doses that have a longer half-life. 4. Temporary cancellation of taking medicines, which may, however, lead to the development of a withdrawal syndrome and/or the recovery of psychopathological symptoms. 5. The drug is changed with another one with a similar effect to the main disease, that does not cause adverse side effects to the sexual sphere. 6. Since the change of one drug for another within the same pharmacological group may be ineffective, sometimes the use of other methods, such as psychotherapy, may be recommended. 7. The prescription of pharmacological agents that eliminate these effects of the main drug, which causes negative side effects in the sexual sphere. 8. The choice of intercourse time, which is related to the dose of an antidepressant, which can negatively affect sexual functions. A careful approach to the sexual functions save and changes associated with the use of drugs can help to overcome anxiety of sexual dysfunction and to motivate patients for treatment, preservation of sexual health and health in general.

**Keywords:** side effects of drugs, sexual dysfunctions, correction.

Скарги сексологічного профілю часто пред'являють як чоловіки, так і жінки. При цьому сексуальні дисфункції можуть бути наслідком різних психогенних та соматогенних факторів [22, 23], включно з побічною дією лікарських засобів. У зв'язку з тим, що медикаменти різних груп можуть викликати несприятливі побічні ефекти з боку сексуальної сфери, лікарі повинні знати про заходи, які здатні їх усунувати. Ними можуть бути:

1. Очікування розвитку толерантності до препарату. Відомо, що сексуальні дисфункції, зумовлені нейролептиками та антидепресантами, можуть нівелюватись через кілька тижнів або місяців після початку лікування [9, 17]. М. Ф. Denisov [5] у зв'язку з цим зазначає, що першим кроком є вичікування. Проте не всі лікарі та й пацієнти погодяться вичікувати. Може навіть виникнути цілком справедливе питання: а де гарантія того, що така тактика приведе до очікувано-

го результату? F. A. Moreno, L. Delgado [32] називають цю стратегію «wait-it-out» approach (чекай, поки це пройде). Автори відзначають, що відомі дані про спонтанний розвиток толерантності до побічних сексуальних ефектів, проте слід враховувати той факт, що повна ремісія сексуальної дисфункції лімітується невеликою частиною випадків і може вимагати значного очікування [30, 36].

2. *Зменшення дози препарату.* Відомо, що розвиток та вираженість фармакологічних ефектів, зокрема і побічних, носить дозозалежний характер. F. A. Moreno, L. Delgado [32] у зв'язку з цим зазначають, що такий підхід (скорочення дози) базується на тому, що, наприклад, статеві дисфункції, спричинені вживанням селективних інгібіторів зворотного захоплення серотоніну (СІЗЗС), які належать до антидепресантів, є дозозалежною [28], і що ці медикаменти можуть бути ефективні в дозах, які менше зазвичай призначених [13, 25]. Однак клініцисти не повинні забувати про ризик зменшення терапевтичного ефекту або повну втрату ефективності при такому підході.

3. *Ефективним може бути використання змінних доз ліків* (наприклад, флуоксетину), які мають більш тривалий період напіввиведення [32].

4. *Тимчасове скасування вживання ліків*, так звані «лікувальні канікули» [1]. F. A. Moreno, L. Delgado [32] повідомляють, що переривання курсу лікування антидепресантом на період часу, що передє планованій сексуальній активності, є іншою оптимізуючою стратегією. Такий підхід (drug holiday approach), що пов'язаний з лікувальною відпусткою, продемонстрував свою ефективність. Водночас автори заявляють, що клініцисти повинні залишатися пильними, оскільки цей підхід (хоч і сприятливий для деяких осіб) може призвести до розвитку синдрому відміни у разі вживання інгібіторів зворотного захоплення серотоніну (ІЗЗС), що належать до антидепресантів, і/або повернення психопатологічної симптоматики [35].

5. *Заміна препарату* на такий, який, маючи подібну до основного захворювання дію, не викликає побічних несприятливих наслідків з боку сексуальної сфери. Наприклад, при лікуванні гіпертонічної хвороби та симптоматичних артеріальних гіпертензій можуть призначатися більш сучасні ліки:

- селективні адреноблокатори, що діють переважно на альфа- або бета-адренорецептори (наприклад, доксазолін або ацебутолол);
- інгібітори ангіотензин-перетворюючого ферменту (еналаприл, каптоприл, лізиноприл та ін.);
- блокатори кальцієвих каналів (наприклад, амлодипін) [2];
- лозартан (losartan) [синтетичний антагоніст рецепторів ангіотензину II (типу AT1) [26].

J. L. Llisterrі та співавтори [26] повідомляють, що була вивчена сексуальна функція у чоловіків з неконтрольованою гіпертензією (кров'яний тиск  $\geq 140/90$  мм рт.ст.) до та після лікування лозартаном. Протягом 12 тиж 82 пацієнта з еректильною дисфункцією віком від 30 до 65 років лікувалися лозартаном (50–100 мг/день). При завершенні цього лікування 11,8% пацієнтів повідомили про покращення статевої функції. Поліпшення якості

життя зареєстровано у 73,7% суб'єктів, лікованих лозартаном, 25,5% пацієнтів не повідомили про жодні зміни і лише 0,8% відчували погіршення.

Наведені дані свідчать про те, що лозартан покращує еректильну функцію, посилює сексуальну задоволеність та частоту сексуальної активності. Автори відзначають, що оскільки побічні ефекти – один із суттєвих факторів при лікуванні гіпертонії, додатковою вигодою від терапії лозартаном може бути його позитивний вплив на якість життя.

Традиційні нейролептики можуть бути замінені новішими антипсихотиками, які мають менше виражений несприятливий вплив на сексуальну сферу. Зміна лікування антипсихотиком, що підвищує рівень пролактину, на атипівий антипсихотик оланзапін (olanzapine) відновлює нормальну сексуальну функцію [10].

Однак у довіднику лікарських засобів наводяться протилежні дані щодо впливу оланзапіну на сексуальні функції. Зазначається, що він дуже часто спричинює зниження лібідо у чоловіків та жінок, а також розлади ерекції у чоловіків [33].

K. S. Kim та співавтори [20] вивчали ефекти перемикавання з вживання рисперидону (risperidone) на приймання оланзапіну (olanzapine) у 20 жінок, хворих на шизофренію, у яких діагностували менструальні розлади, галакторею та/або сексуальні дисфункції. Це перемикання відбувалося протягом 2 тиж. Потім пацієнтки протягом 8 додаткових тижнів лікувалися оланзапіном. Концентрацію сироваткового пролактину досліджували кожні 2 тиж, а також використовували опитувальники, які включали запитання з Dickson-Glazer Sexual Functioning Scale (сексологічного опитувальника). Ці дослідження проводили на початку лікування та наприкінці 10-тижневого періоду для того, щоб оцінити ефективність лікування, екстрапірамідні побічні ефекти, сексуальне та репродуктивне функціонування.

Аналіз результатів лікування продемонстрував, що оланзапін анулював гіперпролактинемію у жінок, які страждають на шизофренію та отримують респіридон. Це асоціювалось із зменшенням аменорреї, покращенням регулярності менструального циклу та зменшенням сексуальних побічних ефектів, які жінки приписували нейролептичному лікуванню. Отже, переключення на оланзапін – безпечний та ефективний альтернативний спосіб для лікування пацієнток із гіперпролактинемією, індукованою вживанням антипсихотиків, що асоціюється із сексуальною або репродуктивною дисфункцією.

K. S. Kim та співавтори [20] присвятили свій короткий огляд гіперпролактинемії, яка обумовлена вживанням нейролептиків. У цьому плані на підставі літературних даних порівнювали діб типових/традиційних нейролептичних засобів та п'яти атипівих антипсихотиків – клозапіну (clozapine), рисперидону (risperidone), оланзапіну (olanzapine), кветіапіну (quetiapine) та зипразидону (ziprasidone). Повідомляється, що звичайні (типові/традиційні) нейролептичні ліки та атипівий нейролептик рисперидон викликають суттєве підвищення пролактину в плазмі крові, а клозапін, оланзапін, кветіапін та зипразидон мають мінімальний вплив на рівень пролактину.

Гіперпролактинемія, обумовлена вживанням антипсихотиків, можливо, викликає клінічні побічні ефекти, подібні до тих, які обумовлені іншими формами гіперпролактинемії. Автори відзначають, що оскільки гіперпролактинемія може викликати клінічно суттєві/значні побічні ефекти у пацієнтів, лікованих нейролептичними препаратами, клініцисти повинні бути знайомі з оцінкою та лікуванням гіперпролактинемії, що обумовлена їх вживанням.

А. М. Nusain та співавтори [18] повідомляють про ефекти нових антиепілептичних ліків на сексуальну функцію у чоловіків з епілепсією. Зокрема, йдеться про трьох чоловіків, у яких сексуальні розлади зменшилися під час вживання ламотриджину (lamotrigine). У всіх трьох пацієнтів фіксували часткові/парціальні напади. Один чоловік приймав фенобарбітал (phenobarbital) та габапентин (gabapentin) і скаржився на ослаблену потенцію та аноргазмію. Після включення до лікування ламотриджину для кращого контролю нападів, а дозування габапентину зменшилося, відбулося поліпшення оргастичної функції. Другий пацієнт скаржився на «імпотенцію», коли отримував фенітоїн (phenytoin) та карбамазепін (carbamazepine). Розлад зберігся і при вживанні фенобарбіталу, валпроату (valproate) та габапентину. Через 8 міс габапентин було замінено ламотриджином, що сприяло поліпшенню ерекційної функції. Третій пацієнт скаржився на тривалу імпотенцію. Ламотриджин був доданий до терапії карбамазепіном. Ерекція покращувалася із зменшенням дози карбамазепіну та збільшенням дози ламотриджину.

Сприятливий ефект ламотриджину на сексуальні функції у цих трьох пацієнтів наводить на думку, що цей препарат повинен розглядатися як кращий при лікуванні чоловіків, у яких сексуальна дисфункція викликається вживанням інших антиепілептичних засобів.

Подвійне сліпе дослідження продемонструвало, що антидепресант бупропіон може бути ефективним в елімінації проблем лібідо, обумовлених вживанням ІЗЗС [3]. Н. Croft та співавтори [4] повідомляють про результати першого плацебо-контрольованого порівняння ефективності, безпеки та впливів на сексуальне функціонування пролонгованого бупропіону (bupropion SR) та сертраліну (sertraline), який належить до СІЗЗС. Йдеться про 360 пацієнтів із рекурентною великою депресією середнього та тяжкого ступеня.

Пацієнти до 8 тиж отримували bupropion SR у дозі від 150 мг/день до 400 мг/день, сертралін у дозі від 50 мг/день до 200 мг/день або плацебо. Депресія пацієнтів та сексуальне функціонування оцінювали щотижня або 1 раз на 2 тиж під час відвідування клініки. Групи лікування були відповідними за віком, статтю та расою, у більшості хворих був встановлений діагноз помірної неускладненої депресії. Зазначається, що у більшості пацієнтів, які лікувалися сертраліном, спостерігалась оргастична дисфункція порівняно з тими хворими, що вживали bupropion SR або плацебо ( $p < 0,001$ ). У зв'язку з цим автори відзначають, що bupropion SR може бути засобом вибору (переважним) для лікування сексуально активних пацієнтів.

М. J. Gitlin та співавтори [12] провели таке дослідження. Двадцять чотири особи, які отримували ІЗЗС з приводу депресивного розладу (у яких вперше з'явилися сексуальні побічні ефекти, пов'язані з лікуванням антидепресантами), приймали bupropion SR у дозах, що підвищувалися, протягом 7 тиж. Усі сексуальні побічні ефекти зменшилися у відповідь на вживання bupropion SR як у чоловіків, так і у жінок без різниці у впливі на будь-який сексуальний побічний ефект. Більшість поліпшень (понад 50%) зафіксовано протягом перших 2 тиж і при використанні низьких доз (100–200 мг на добу). Зазначається, що bupropion SR ефективний в усуненні всіх основних категорій сексуальних побічних ефектів.

Як відомо, антидепресант бупропіон – селективний інгібітор нейронального зворотного захоплення катехоламінів (норадреналіну і дофаміну) з мінімальним впливом на зворотне захоплення індоламінів (серотоніну) і відсутністю пригнічення моноаміноксидаз (МАО).

L. Tanum [37] зазначає, що дані, отримані від пацієнтів, які вживали антидепресант ребоксетин (reboxetine) із групи інгібіторів зворотного захоплення норадреналіну ( $n=1503$ ) або плацебо ( $n=1027$ ) свідчать, що при вживанні ребоксетину сексуальна дисфункція виникає у невеликої кількості пацієнтів і переважно при дозах вище ніж 8 мг щодня. Частота припинення приймання ребоксетину через його несприятливі ефекти достовірно не відрізнялася від такої при застосуванні плацебо. Автор приходить до висновку, що рівень ефективності та очевидно сприятливий профіль переносимості/толератності до препарату робить ребоксетин важливою альтернативою у лікуванні депресивних розладів.

У випадках вживання антидепресантів рекомендованою тактикою є переведення хворих із «проблемного» препарату на антидепресант із меншим ступенем впливу на сексуальну функцію [14]. Повідомлялося, що пацієнти, які отримували ребоксетин, відчували меншу нудоту та сексуальну дисфункцію порівняно з тими, які лікувалися флуоксетином, що належить до СІЗЗС [31].

Р. М. Hartmann [15] повідомляє, що мirtазапін (mirtazapine) – більш новий антидепресант, який має як норадренергічну, так і серотонінергічну активність. Він, принаймні, настільки ж ефективний, як і старіші антидепресанти, для лікування помірної та тяжкої депресії. Цей препарат корисний пацієнтам, які мають сексуальні побічні ефекти при застосуванні інших антидепресантів.

Також існує стратегія додавати до засобу, наприклад антидепресанту, що викликає сексуальні дисфункції, антидепресант, що належить до іншої групи, який може еліминувати ці дисфункції. О. Т. Dolberg та співавтори [6] прагнули дослідити ефект додавання тетрациклічного антидепресанту міансерину до лікування СІЗЗС, щоб зменшити спричинені ними сексуальні побічні ефекти. У це дослідження включили пацієнтів, що страждали від травматичного пошкодження головного мозку та психіатричних ускладнень, які потребували використання СІЗЗС. У дослідженні брали участь 17 осіб, які приймали СІЗЗС. Усі вони скаржилися на сексуальну дисфункцію.

Міансерин додавали до лікування, що триває, в низьких дозах (7,5–15 мг/день). Стан пацієнтів спостерігали щонайменше протягом 3 міс. П'ятнадцять (88%) із 17 пацієнтів повідомили про покращення сексуальної функції після цього втручання, 10 (59%) – про те, що сексуальна функція досягла рівня, який передував проведенню лікування, 5 (29%) – про «значне поліпшення», а 2 (12%) пацієнти не відповіли на цю інтервенцію. Їм було призначено цитрат силденафілу, що привело до позитивних результатів.

Дослідники дійшли висновку, що використання низької дози міансерину, який додається до лікування СІЗЗС, дозволяє вважати це ефективним заходом для ослаблення сексуальної дисфункції, обумовленої вживанням СІЗЗС.

S. H. Kennedy та співавтори [19] повідомили про більш низький відсоток сексуальної дисфункції у жінок при їх лікуванні антидепресантом моклобемідом (moclobemide) (інгібітор MAO) та венлафаксином (селективний інгібітор зворотного захоплення серотоніну, норадреналіну та слабкий інгібітор зворотного захоплення дофаміну) порівняно з тими жінками, які отримували пароксетин та сертралін. З метою зниження частоти сексуальних дисфункцій часто застосовується і антидепресант тіанептин (коаксил) [1].

Зазначається, що, можливо, найкращий шлях, який дозволяє уникнути розвитку сексуальної дисфункції, полягає в тому, щоб розпочати лікування антидепресантом з доведеною високою та довготривалою ефективністю, який позбавлений сексуальних побічних ефектів, наприклад, миртазапіном (mirtazapine), бупропіоном (bupropion) або нефазодоном (nefazodone) [16]. Про те, що миртазапін не асоціюється із сексуальними дисфункціями, повідомляють й інші автори [8, 15].

У літературі наголошується, що тетрациклічний антидепресант миртазапін ефективний для багатьох пацієнтів, у яких наявна сексуальна дисфункція, зумовлена вживанням СІЗЗС [11]. Повідомляється, що цей більш новий антидепресант, який має як норадренергічну, так і серотонінергічну активність, принаймні настільки ж ефективний, як і більш старі антидепресанти, для лікування як помірної, так і важкої депресії. Він корисний пацієнтам, які мають сексуальні побічні ефекти від інших антидепресантів [15].

A. J. Gelenberg та співавтори [11] відзначають, що сексуальні побічні ефекти – звичайна реакція на ІЗЗС, яка непокоїть та часто веде до припинення лікування. Миртазапін (mirtazapine), здається, викликає мало сексуальних проблем. Дев'ятнадцять пацієнтів (12 жінок та 7 чоловіків) із сексуальною дисфункцією, обумовленою прийомом СІЗЗС, які перебували в ремісії великого депресивного розладу, були переключені на вживання миртазапіну тривалістю до 6 тиж. Цей препарат титрувався від 7,5 мг до 45 мг щодня залежно від переносимості. Сексуальне функціонування вимірювалося щотижня за Arizona Sexual Experiences Scale, а депресія – за допомогою шкали депресії Гамільтона (Hamilton Rating Scale for Depression).

У результаті такої терапії 11 (58%) пацієнтів повернулися до нормального сексуального функціонування, а 2 (11%) інших повідомили про значне покращення

у сексуальному функціонуванні. На підставі цього дослідження автори дійшли висновку, що миртазапін – ефективний антидепресант для багатьох пацієнтів, у яких наявна сексуальна дисфункція, обумовлена СІЗЗС.

Як відомо миртазапін (mirtazapine) – антагоніст пресинаптичних  $\alpha_2$ -рецепторів, який посилює центральну норадренергічну та серотонінергічну нейротрансмісію. Посилення серотонінергічної нейротрансмісії відбувається виключно через 5-HT<sub>1</sub>-рецептори, оскільки миртазапін блокує 5-HT<sub>2</sub> та 5-HT<sub>3</sub>-рецептори.

6. У деяких випадках може бути рекомендовано використання методів, альтернативних застосовуваному (фармакологічному), наприклад, психотерапії, яка сама собою може бути дуже ефективною, зокрема при лікуванні дистимічного розладу, позаяк зміна одного препарату на інший у межах однієї фармакологічної групи може виявитися неефективною. У боротьбі з депресією може бути ефективна також електросудомна терапія та депривація сну.

7. Одним із напрямків щодо усунення побічних ефектів ліків на сексуальну сферу може стати призначення фармакологічних засобів (поряд з основним препаратом, що має зазначену дію), які елімінують ці ефекти (стратегія протиотрути). Так, спільне призначення агоністів допаміну, таких, як бромокриптин (bromocriptine) та каберголін (cabergoline), з антипсихотиком може нівелювати індуковану ним сексуальну дисфункцію [27, 38].

M. Fava та M. Rankin [7] повідомляють, що для протидії сексуальним побічним ефектам СІЗЗС насамперед використовували три класи лікарських засобів: антагоністи рецептора серотоніну, антагоністи  $\alpha_2$ -адренергічного рецептора та допамінергічні засоби.

Аналізуючи дані спеціальної літератури, M. F. Denisov [5] зазначив, що антипаркінсонічний засіб амантадин добре зарекомендував себе в лікуванні сексуальних дисфункцій, зумовлених вживанням нейролептиків [39], ципрогептадин (блокатор гістамінових H-рецепторів з антисеротонінергічною активністю) – трициклічних антидепресантів та інгібіторів активності моноаміноксидази (MAO), а йохімбін (блокатор центральних та периферичних альфа-адренорецепторів) – СІЗЗС [29].

Функцію коректорів сексуальних розладів, зумовлених вживанням антидепресантів, можуть виконувати препарати, що протидіють антихолінергічному та серотонінергічному ефектам, які посилюють допамінергічну або норадренергічну медіацію. До таких препаратів насамперед належать селективні агоністи дофаміну, які застосовуються переважно для лікування хвороби Паркінсона. Іноді використовуються психостимулятори – метилфенідат або декстроамфетамін [1].

M. Landen та співавтори [24] для оцінювання можливого впливу анксиолітика буспірону (buspirone) на сексуальну дисфункцію у депресивних пацієнтів, яких лікували за допомогою СІЗЗС, проаналізували дані плацебо-контрольованого дослідження, спрямованого на вивчення ефективності буспірону в якості доповнюючого лікування пацієнтів, які не реагують на СІЗЗС. Усі пацієнти відповідали критеріям велико-

го депресивного епізоду згідно з DSM-IV та вживали циталопрам (citalopram) або пароксетин (paroxetine) протягом мінімум 4 тиж, але ефект від цього лікування був відсутній. Буспірон (у дозі 20–60 мг на день) або плацебо додавалися до вживання СІЗЗС протягом 4 тиж. Статеву дисфункцію оцінювали за допомогою структурованого інтерв'ю.

Перед стартовим лікуванням буспіроном або застосуванням плацебо 40% піддослідних (47 із 117) повідомили щонайменше про один вид сексуальної дисфункції (ослаблене лібідо, еякуляторна дисфункція, розлад оргазму). Протягом 4 тиж лікування приблизно 58% суб'єктів, які приймали буспірон, повідомили про покращення статевої функції; у плацебо-групі рівень терапевтичної відповіді становив 30%. Різниця між використанням плацебо та активною фармакотерапією була більш вираженою у жінок, ніж у чоловіків. Покращення сексуальної функції було відзначено протягом першого тижня без подальшого її посилення протягом курсу дослідження. Передбачається, що ефект буспірону на сексуальні порушення є скоріше результатом анулювання індукованих СІЗЗС побічних сексуальних ефектів.

J. J. Worthington та співавтори [40] повідомляють, що допамінергічні засоби ефективні для лікування сексуальної дисфункції, зумовленої вживанням антидепресантів. У зв'язку з цим вони досліджували ефективність дофамінергічного агоніста ропініролу (ropinirole) при сексуальних дисфункціях, зумовлених вживанням антидепресанту. Тринадцять пацієнтів (3 жінки та 10 чоловіків) віком  $42,6 \pm 7,7$  року, які пові-

домили про сексуальну дисфункцію, пов'язану із застосуванням антидепресанту, лікувалися ропініролом, починаючи з дози 0,25 мг/день з її підвищенням до 2–4 мг/день. Десять із цих 13 осіб отримували ропінірол протягом принаймні 4 тиж. Один припинив його приймати через погіршення стану, а два – через відсутність терапевтичної відповіді.

Сексуальна дисфункція при її оцінюванні за допомогою the Arizona Sexual Experience Scale scores зменшилася з  $18,8 \pm 3,6$  до  $13,8 \pm 4,3$  після 4 тиж прийняття ропініролу в середній дозі 2,1 мг/день. Автори зробили висновок, що використання ропініролу може бути потенційно корисною стратегією лікування при сексуальній дисфункції, обумовленій вживанням антидепресантів.

8. *Вибір часу статевої відносин, пов'язаний з дозою антидепресанту*, – одна із стратегій управління процесом лікування [34].

Слід зазначити, що побічні ефекти деяких лікарських засобів на сексуальну сферу можуть використовуватися для лікування статевої дисфункції. Сонапакс (мелерил, тіоридазин), що ускладнює настання оргазму, здавна застосовувався сексопатологами для корекції прискороного сім'явиверження.

На сьогодні з цією метою використовують антидепресанти з групи СІЗЗС [21]. Отже, приказка «Немає зла без добра» правомочна і в цих випадках. Іноді побічна дія препарату через його позитивну дію на функції, вплив на які спочатку зовсім не передбачався, стає головним лікувальним показанням до його призначення. В якості прикладу можна навести силденафіл.

### Відомості про автора

**Кочарян Гарнік Суменович** – д-р мед. наук, проф., Харківська медична академія післядипломної освіти, м. Харків; тел.: (095) 259-65-23, (098) 521-61-46. E-mail: [kocharyangs@gmail.com](mailto:kocharyangs@gmail.com)  
ORCID: 0000-0003-3797-5007

### Information about the author

**Kocharyan Garnik S.** – M.D., Ph.D., D.Sc., Professor. Kharkiv Medical Academy of Postgraduate Education, Kharkiv; tel.: (095) 259-65-23, (098) 521-61-46. E-mail: [kocharyangs@gmail.com](mailto:kocharyangs@gmail.com)  
ORCID: 0000-0003-3797-5007

### ПОСИЛАННЯ

- Avedisova AS. Sexual functions and side effects of antidepressants. *Sexology and sexopathology*. 2003;(3):5-11.
- Barksdale JD, Gardner SF. The impact of first-line antihypertensive drugs on erectile dysfunction. *Pharmacotherapy*. 1999;19(5):573-81. doi: 10.1592/phco.19.8.573.31526.
- Clayton A, McGarvey EL, Warnock J, Kornstein S, Pinkerton RC. Poster presentation. In: *New Clinical Drug Evaluation Unit*. 1999 May 16; Boca Raton. (FL). Boca Raton. (FL); 1999.
- Croft H, Settle EJr, Houser T, Batey SR, Donahue RM, Ascher JA. A placebo-controlled comparison of the antidepressant efficacy and effects on sexual functioning of sustained-release bupropion and sertraline. *Clin Ther*. 1999;21(4):643-58. doi: 10.1016/S0149-2918(00)88317-4.
- Denisov MF. Diagnosis and treatment of pharmacogenic sexual dysfunctions. *Manual to Sexology*. St. Petersburg: Peter; 2001, p. 399-411.
- Dolberg OT, Klag E, Gross Y, Schreiber S. Relief of serotonin selective reuptake inhibitor induced sexual dysfunction with low-dose mianserin in patients with traumatic brain injury. *Psychopharmacology (Berl)*. 2002;161(4):404-7. doi: 10.1007/s00213-002-1097-z.
- Fava M, Rankin M. Sexual functioning and SSRIs. *J Clin Psychiatry*. 2002;63(5):13-6.
- Fawcett J, Barkin RL. Review of the results from clinical studies on the efficacy, safety and tolerability of mirtazapine for the treatment of patients with major depression. *J Affect Disord*. 1998;51(3):267-85. doi: 10.1016/S0165-0327(98)00224-9.
- Finger WW, Lund M, Slagle MA. Medications that may contribute to sexual disorders. A guide to assessment and treatment in family practice. *J Fam Pract*. 1997;44(1):33-43.
- Gazzola LR, Opler LA. Return of menstruation after switching from risperidone to olanzapine. *J Clin Psychopharmacol*. 1998;18(6):486-7. doi: 10.1097/00004714-199812000-00015.
- Gelenberg AJ, McGahuey C, Laukes C, Okayli G, Moreno F, Zentner L, et al. Mirtazapine substitution in SSRI-induced sexual dysfunction. *J Clin Psychiatry*. 2000;61(5):356-60. doi: 10.4088/jcp.v61n0506.
- Gitlin MJ, Suri R, Altshuler L, Zuckerbrow-Miller J, Fairbanks L. Bupropion-sustained release as a treatment for SSRI-induced sexual side effects. *J Sex Marital Ther*. 2002;28(2):131-8. doi: 10.1080/00926230252851870.
- Gitlin MJ. Psychotropic medications and their effects on sexual function: diagnosis, biology, and treatment approaches. *J Clin Psychiatry*. 1994;55(9):406-13.
- Hallward A, Ellison JM. Antidepressants and sexual function. London: Harcourt Health Communication, 2001. 92 p.
- Hartmann PM. Mirtazapine: a newer antidepressant. *Am Fam Physician*. 1999;59(1):159-61.
- Hirschfeld RM. Care of the sexually active depressed patient. *J Clin Psychiatry*. 1999;60(17):32-5.
- Hummer M, Kemmler G, Kurz M, Kurzthaler I, Oberbauer H, Fleischhacker WW. Sexual disturbances during clozapine and haloperidol treatment for schizophrenia. *Am J Psychiatry*. 1999;156(4):631-3. doi: 10.1176/ajp.156.4.631.



18. Husain AM, Carwile ST, Miller PP, Radtke RA. Improved sexual function in three men taking lamotrigine for epilepsy. *South Med J*. 2000;93(3):335-6.
19. Kennedy SH, Eisfeld BS, Dickens SE, Bagby RM. Antidepressant-induced sexual dysfunction during treatment with moclobemide, paroxetine, sertraline, and venlafaxine. *J Clin Psychiatry* 2000;61(4):276-81. doi: 10.4088/jcp.v61n0406.
20. Kim KS, Pae CU, Chae JH, Bahk WM, Jun TY, Kim DJ, et al. Effects of olanzapine on prolactin levels of female patients with schizophrenia treated with risperidone. *J Clin Psychiatry*. 2002;63(5):408-13. doi: 10.4088/jcp.v63n0506.
21. Kocharyan GS. Ejaculatory disorders and their treatment. Kharkiv: A.P. Virovets' publishing house Apostrophe; 2012. 328 p.
22. Kocharyan GS. Hypoactive sexual desire due to mental and neurological disorders. *Health of Man*. 2022;82(3):12-24.
23. Kocharyan GS. Orgasm, its disorders and their overcoming. Kharkov: DISA PLUS; 2018. 395 p.
24. Landen M, Eriksson E, Agren H, Fahlen T. Effect of buspirone on sexual dysfunction in depressed patients treated with selective serotonin reuptake inhibitors. *J Clin Psychopharmacol*. 1999;19(3):268-71. doi: 10.1097/00004714-199906000-00012.
25. Lane RM. A critical review of selective serotonin reuptake inhibitor-related sexual dysfunction: Incidence, possible aetiology and implications for management. *J Psychopharmacol*. 1997;11(1):72-82. doi: 10.1177/026988119701100117.
26. Llisterra JL, Lozano Vidal JV, Aznar VJ, Argaya RM, Pol BC, Sanchez Zamorano MA, et al. Sexual dysfunction in hypertensive patients treated with losartan. *Am J Med Sci*. 2001;321(5):336-41. doi: 10.1097/0000441-200105000-00006.
27. Marken PA, Haykal RF, Fisher JN. Management of psychotropic-induced hyperprolactinemia. *Clin Pharm*. 1992;11(10):851-6.
28. Mathew RJ, Weinman M, Claghorn JL. Tricyclic side effects without tricyclics in depression. *Psychopharmacology Bulletin*. 1980;16:58-60.
29. Montejo AI, Llorca G, Izquierdo JA, Ledesma A, Bousoño M, Calcedo A, et al. Disfunción sexual secundaria a ISRS. Análisis comparativo en 308 pacientes [Sexual dysfunction secondary to SSRIs. A comparative analysis in 308 patients]. *Actas Luso Esp Neurol Psiquiatr Cienc Afines*. 1996;24(6):311-21.
30. Montejo-González AL, Llorca G, Izquierdo JA, Ledesma A, Bousoño M, Calcedo A, et al. SSRI-induced sexual dysfunction: fluoxetine, paroxetine, sertraline, and fluvoxamine in a prospective, multicenter, and descriptive clinical study of 344 patients. *J Sex Marital Ther*. 1997;23(3):176-94. doi: 10.1080/00926239708403923.
31. Montgomery SA. Predicting response: noradrenaline reuptake inhibition. *Int Clin Psychopharmacol*. 1999;14(1):21-6. doi: 10.1097/00004850-199905001-00005.
32. Moreno FA, Delgado PL. Living with anxiety disorders: as good as it gets...? *Bull Menninger Clin*. 2000;64(3):4-21.
33. Vidal. Olanzapine (Olanzapine). Instructions for use. VIDAL: a reference book of medicines [Internet]. 2023. Available from: <https://www.vidal.fr/medicaments/gammes/olanzapine-biogarant-48550.html>.
34. Rothschild AJ. Sexual side effects of antidepressants. *J Clin Psychiatry*. 2000;61(11):28-36.
35. Rothschild AJ. Selective serotonin reuptake inhibitor-induced sexual dysfunction: efficacy of a drug holiday. *Am J Psychiatry*. 1995;152(10):1514-6. doi: 10.1176/ajp.152.10.1514.
36. Shen WW, Hsu JH. Female sexual side effects associated with selective serotonin reuptake inhibitors: a descriptive clinical study of 33 patients. *Int J Psychiatry Med*. 1995;25(3):239-48. doi: 10.2190/N6C0-DWX2-G4EA-7688.
37. Tanum L. Reboxetine: tolerability and safety profile in patients with major depression. *Acta Psychiatr Scand Suppl*. 2000;402:37-40. doi: 10.1034/j.1600-0447.2000.02606.x.
38. Tollin SR. Use of the dopamine agonists bromocriptine and cabergoline in the management of risperidone-induced hyperprolactinemia in patients with psychotic disorders. *J Endocrinol Invest*. 2000;23(11):765-70. doi: 10.1007/BF03345068.
39. Valevski A, Modal I, Zbarski E, Zemishlany Z, Weizman A. Effect of amantadine on sexual dysfunction in neuroleptic-treated male schizophrenic patients. *Clin Neuropharmacol*. 1998;21(6):355-7.
40. Worthington JJ 3rd, Simon NM, Korbly NB, Perlis RH, Pollack MH; Anxiety Disorders Research Program. Ropinirole for antidepressant-induced sexual dysfunction. *Int Clin Psychopharmacol*. 2002;17(6):307-10. doi: 10.1097/00004850-200211000-00006.

*Стаття надійшла до редакції 14.02.2023. – Дата першого рішення 20.02.2023. – Стаття подана до друку 24.03.2023*

# Гіпоактивний статевий потяг та інші сексуальні дисфункції, обумовлені побічною дією засобів, що використовуються для лікування різних соматичних захворювань і при контрацепції

**Г. С. Кочарян**

Навчально-науковий інститут післядипломної освіти Харківського національного медичного університету

Гіпоактивний статевий потяг діагностують дуже часто, особливо у жінок. У статті наводяться дані щодо негативного впливу засобів, які використовуються для терапії різних розладів соматичної модальності, що можуть призвести до зниження статевого потягу та інших сексуальних дисфункцій. Так, повідомляється про такий можливий вплив антигіпертензивних препаратів, що належать до різних груп (неселективні адреноблокатори, симпатолітики, центральні альфа-блокатори, засоби, які впливають на адренергічну іннервацію, діуретики).

Негативний вплив на сексуальні функції може мати антигіперліпемічний препарат безафібрат, медикаменти, які використовують для лікування аденоми та раку передміхурової залози. Негативний вплив на сексуальні функції має циметидин, що використовується для лікування виразкової хвороби шлунка та дванадцятипалої кишки, а також фінастерид, який приймають як для зменшення розмірів передміхурової залози, так і при облісінні.

Несприятливий вплив на сексуальні функції має протигрибковий засіб кетоконазол. Негативний вплив на лібідо та інші сексуальні функції може обумовлюватися використанням медикаментів для лікування глаукоми (антагоністи β-адренергетиків та інгібітори вуглецевої ангідрази). До негативних ефектів на сексуальні функції, включаючи виражене пригнічення лібідо, може призводити антиретровірусна терапія хворих на СНІД (інгібітори протеази).

Наводяться дані про негативний вплив на сексуальні функції цитотоксичної хіміотерапії та радіотерапії при злоякісних новоутвореннях. Крім того, обговорюється питання негативного впливу гормональної контрацепції у жінок, яка може призводити до зниження або відсутності статевого потягу.

**Ключові слова:** соматичні захворювання, лікування, побічні ефекти, гіпоактивний статевий потяг, інші сексуальні дисфункції.

## Hypoactive sexual desire and other sexual dysfunctions caused by side effects of medicines used to treat various somatic diseases and for contraception

**G. S. Kocharyan**

Hypoactive sexual desire is very often, especially in women. The article presents data on the negative impact of drugs used to treat various disorders of somatic modality, which can lead to a decrease in sexual desire and other sexual dysfunctions. Thus, it is reported about the possible influence of antihypertensive drugs belonging to various groups (non-selective blockers, sympatholytics, central alpha-blockers, drugs that affect adrenergic innervation, diuretics).

It is noted that the antihyperlipidemic drug bezafibrate, drugs used to treat adenoma and prostate cancer, can have a negative impact on sexual function. Cimetidine, used to treat gastric and duodenal ulcers, as well as finasteride, used both to reduce the size of the prostate gland and for baldness, have a negative effect on sexual functions.

The antifungal agent ketoconazole has an adverse effect on sexual function. Negative effects on libido and other sexual functions may be due to the use of drugs for the treatment of glaucoma (β-adrenergic antagonists and carbonic anhydrase inhibitors).

Negative effects on sexual functions, including severe suppression of libido, may result from antiretroviral therapy in AIDS patients (protease inhibitors). Data are also provided on the negative impact on sexual functions of cytotoxic chemotherapy and radiotherapy in malignant neoplasms. In addition, the issue of the negative impact of hormonal contraception in women, which can lead to a decrease or absence of sexual desire, is discussed.

**Keywords:** somatic diseases, treatment, side effects, hypoactive sexual desire, other sexual dysfunctions.

Гіпоактивний статевий потяг зустрічається доволі часто. За своєю частотою у жінок він посідає лідируючу позицію [21]. Предметом наукового інтересу були різні аспекти цього сексологічного феномена [18–20]. Водночас слід зазначити можливий негативний вплив засобів, які використовують при лікуванні різних захворювань соматичної модальності, а також контрацептивів на лібідо та інші сексуальні функції.

### Препарати, що справляють антигіпертензивну дію

М. С. Коچار та співавтори [17] зазначають, що артеріальна гіпертензія пов'язана зі структурними та функціональними порушеннями судинної стінки. Оскільки судинний ендотелій відіграє центральну роль у контролі судинного тону, ендотеліальна дисфункція може також обумовлювати деякі типи еректильної дисфункції (ЕД).

Слід зазначити, що ЕД також є поширеним побічним ефектом деяких лікарських засобів, зокрема гіпотензивних. Лікарі повинні знати про потенційні побічні сексуальні ефекти таких ліків, робити відповідні кроки та обговорювати можливість виникнення ЕД, спричиненої гіпотензивною терапією.

L. Reuge та співавтори [30] повідомляють, що кожен із класів гіпотензивних лікарських засобів може генерувати сексуальні розлади. Нормалізуючи кров'яний тиск, вони зменшують інтракавернозний перфузійний тиск, що вже скомпрометований судинною патологією гіпертензивного пацієнта.

М. F. Denisov [8], посилаючись на дані спеціальної літератури [32], зазначає, що антигіпертензивні препарати передусім викликають розлад ерекції, що доведено по відношенню до всіх засобів, які традиційно приймають із цією метою. Цей ефект властивий неселективним адреноблокаторам (анаприлін, окспранолол та ін.), засобам, що впливають на адренергічну іннервацію (резерпін, раунатин, клофелін та ін.), симпатолітичним препаратам (наприклад, октадин), діуретикам – насамперед тіазидовим (дихлотіазид, оксодолін та ін.), а також деяким калійзберігаючим (наприклад, спіронолактон). Разом з тим бета-адреноблокатори (анаприлін, оксапронолон та ін.) призводять до втрати статевого потягу приблизно у половини хворих, що приймають їх, а симпатолітики (наприклад, октадин) – до ослаблення потягу і розладів еякуляції (P. J. Smith, R. L. Talber, 1986; R. Balon та співавтори, 1993).

I. Gavras та співавтори [11] наводять таблицю, в якій відображено поширені або важливі побічні дії різних груп препаратів, що мають антигіпертензивну дію. Дані, наведені в ній, свідчать про те, що зниження лібідо спричинює застосування таких сечогінних засобів, як гідрохлортіазид (hydrochlorothiazide), хлорталідон (chlorthalidone), індапамід (indapamide), метолазон (metolazone), спіронолактон (spironolactone). Крім цього, лікування спіронолактоном може також призводити до розвитку гінекомастії та розладів менструального циклу. Послаблює лібідо і застосування бета-блокаторів: пропранололу (propranolol), метопрололу (metoprolol), надололу (nadolol), атенололу (atenolol), тимололу (timolol), піндололу (pindolol), ацебутололу (acebutolol), бетаксолу (betaxolol), лабеталола (labetalol). До зниження лібідо веде також вживання центрально діючих альфа-блокаторів: метилдопи (methyldopa), клонідину (clonidine), гуанабензи (guanabenz), гуанфацину (guanfacine), резерпіну (reserpine).

Наголошується, що клонідин, метилдопа, спіронолактон, гідрохлортіазид можуть порушувати ерекцію, а метилдопа та гуанетидин – еякуляцію [16]. I. Gavras та співавтори [11] зазначають, що гуанадрел (guanadrel), як і гуанетидин (guanethidine), призводить до зниження еякуляції (decreased ejaculation).

Про несприятливий вплив ліків, що знижують артеріальний тиск, на лібідо та інші сексуальні функції повідомляє і R. J. Weiss [40]. Він зазначає, що слід мінімізувати індуковані вживанням ліків сексуальні дисфункції. «Імпотенція», ослаблене лібідо, розлад еякуляції та гінекомастія є потенційними побічними ефектами від застосування призначених засобів.

Антигіпертензивні засоби центральної дії, такі, як метилдопа (methyldopa) та клонідин (clonidine), неселективні β-адренергічні блокатори та діуретики з недостатнім вмістом калію (potassium-sparing diuretics) є речовинами, які часто обумовлюють сексуальну дисфункцію. Тіазидові діуретики зумовлюють «імпотенцію», але можуть також відігравати мінімальну роль у розвитку сексуальної дисфункції. Інгібітори ензиму, що конвертує ангіотензин (angiotensin converting enzyme inhibitors), α-адренергічні блокатори та блокатори кальцієвих каналів (calcium channel blockers), мають невеликий несприятливий вплив на сексуальну функцію.

В одній статті наводиться аналіз досліджень, метою яких було з'ясувати, наскільки поширені психологічні та інші побічні ефекти бета-блокаторів і чи не були вони переоцінені [13]. Повідомляється, що результати кількох великих досліджень впливу бета-блокаторів не довели суттєву різницю в рівнях сексуальної дисфункції між тими, хто їх приймає, і тими, кому призначалося плацебо.

Нещодавнє дослідження, проведене вченими університету Каліфорнії у Сан-Франциско, забезпечило деяке розуміння цієї проблеми. У цьому дослідженні брали участь 312 дорослих із нелікованою гіпертонією (діастолічний кров'яний тиск 90–104 мм рт.ст.). Пацієнтам рандомно давали пропранолол або таблетки плацебо. Перед початком дослідження учасники пройшли 13 різних психологічних та інших досліджень функцій головного мозку, які були повторені на 3-му та 12-му місяцях. Жодного впливу пропранололу не було виявлено в 11 із 13 випробувань. У наступних етапах дослідження пацієнти, які використовували пропранолол, зробили трохи більшу кількість помилок у завданнях, які оцінювали їхню здатність підтримувати концентровану увагу. Однак виявилось, що ця група також зробила більшу кількість помилок у початкових дослідженнях. Будь-які відмінності між групами осіб, які приймали пропранолол або плацебо, у частоті депресії або сексуальної дисфункції були відсутні.

#### Антигіперліпідемічні препарати

У літературі є повідомлення про зниження лібідо, обумовлене вживанням безафібрату (bezafibrate), що використовується для боротьби з гіперліпідемією [42]. Автори повідомляють про добрі результати лікування (122 особи застосовували цей препарат щонайменше протягом 6 міс). До цієї групи були включені випадки гіперліпідемії ІІБ, ІV та V типів, які не реагували на суттєві дієтичні випробування/проби. Загалом названий препарат характеризувався доброю переносимістю. Разом з тим, при його вживанні відзначалися різні побічні ефекти, зокрема зниження лібідо (у 4% спостережень) та гінекомастія (у 2 осіб).

#### Медикаменти для лікування аденоми та раку передміхурової залози

**Фінастерид.** Значна увага в літературі приділяється побічній дії фінастериду, який використовується при аденомі передміхурової залози. Так, R. G. Roberts [31] зазначає, що головними його побічними ефектами (йдеться про проскар, тобто про дозу в 5 мг) є зниження статевого потягу та розлад ерекції, які зустрічають-

ся приблизно у 2–3 рази частіше, ніж у чоловіків, що отримували плацебо, в яких дані симптоми зустрічалися в 1% спостережень. А. Z. Vınarov при лікуванні фінастеридом аденоми передміхурової залози у 127 чоловіків відзначав зниження лібідо та погіршення ерекції у 5% та 4% хворих відповідно [1].

J. A. Miller та співавтори [25] повідомляють, що фінастерид, який є ефективним інгібітором 5- $\alpha$  редуکتаси і запобігає перетворенню тестостерону в метаболічно більш активний андроген дигідротестостерон у передміхуровій залозі, успішно використовувався для усунення уродинамічних ускладнень та негативних біохімічних наслідків. Його застосування призводить до зменшення розміру передміхурової залози. Описані спочатку побічні ефекти цього препарату переважно включали симптоми нерізко вираженої сексуальної дисфункції (у 5% пацієнтів), включаючи «імпотенцію», зменшення об'єму еякуляту та ослаблення лібідо.

P. Dull та співавтори [9] також повідомляють про невеликий відсоток побічних ефектів від вживання фінастериду, який подібний до такого при застосуванні плацебо (від 4% до 5%). Зазначається, що його несприятливі ефекти включають ослаблення статевого потягу, розлади еякуляції та «імпотенцію».

Yu. G. Alyaev та співавтори [1], аналізуючи проблему несприятливого впливу фінастериду на статеві функції, наводять дані різних авторів з цього питання, зокрема щодо ослаблення статевого потягу [23]. Згідно з цими даними, Н. Lerog та співавтори (1996) зазначили, що при вживанні фінастериду (n=310) зниження статевого потягу фіксували у 5% випадків, а серед осіб, які приймали плацебо (n=305), – в 1% спостережень. Проте за даними M. J. Marberger (1998), в обох групах послаблення статевого потягу відзначалося в 1% випадків (кількість осіб в основній групі становила 1577, у контрольній – 1591). Така сама частота ослаблення статевого потягу в основній (n=1384) та контрольній (n=1376) групах була виявлена й у дослідженні G. L. Andriole та співавтори (1998).

**Агоністи лобліберин – рилізінг-гормон лютеїнізуючого гормону (ЛГ-РГ).** J. E. Oesterling [27] зазначає, що агоніст ЛГ-РГ, що призначається безперервно, обумовлює десенситизацію ЛГ-РГ рецепторного комплексу гонадотропних клітин передньої частки гіпофіза. Біосинтез та секреція лютеїнізуючого гормону припиняються та інгібується тестикулярна андрогенна продукція. Таку терапію застосовують для ефективного лікування доброякісної гіперплазії передміхурової залози. Через 4–6 міс терапії об'єм передміхурової залози зменшується на 25–30%, симптоми випорожнення суттєво покращуються приблизно у 25–30% пацієнтів, а пік/максимум швидкості сечового струменя суттєво посилюється (понад 15 мл/с) у приблизно 25–33% пацієнтів.

Протягом першого місяця лікування плазмовий лютеїнізуючий гормон, фолікулостимулюючий гормон, тестостерон, дигідротестостерон, 17 $\beta$ -естрадіол та специфічний антиген простати зменшуються до низьких величин, які залишаються такими протягом усього лікування. Активність простатичної 5 $\alpha$ -редуктази також зменшується. Серед поширених побічних ефектів цього препарату називають «імпотенцію» та ослаблене лібідо.

Позаяк вплив цього засобу на концентрацію плазмового тестостерону є оборотним, то лікування доброякісної гіперплазії передміхурової залози з його використанням має розглядатися як пожиттєве (life-long therapy).

J. E. Oesterling [26] в іншій публікації, присвяченій терапії доброякісної гіперплазії передміхурової залози, зазначає, що агоністи ЛГ-РГ, антиандрогени та інгібітори 5 $\alpha$ -редуктази редукують андрогенну стимуляцію передміхурової залози. Побічні ефекти найбільш різко виражені в агоністів ЛГ-РГ, серед яких «імпотенція» та знижене лібідо є універсальними феноменами. Найменше побічні ефекти виражені при використанні інгібіторів 5 $\alpha$ -редуктази.

Слід зазначити, що агоністи гонадотропін-вивільняючого гормону застосовували при наявності раку передміхурової залози (РПЗ). Так, С. I. Falkson та співавтори [10] повідомляють про 61 чоловіка з прогресуючим (advanced) РПЗ, яким інтраназально вводили бусерелін (buserelin). Це було перше випробування щодо інтраназального використання названого засобу без попереднього застосування антиандрогенів.

Одним із побічних ефектів такого лікування є зниження лібідо, яке відзначалося у 25% випадків. Дослідження вмісту тестостерону в плазмі свідчило про його зменшення до рівня, що відзначається після кастрації. У результаті проведених досліджень було зроблено висновок, що інтраназальний бусерелін є ефективним, високим та безпечним методом досягнення андрогенної депривації, а також альтернативою орхідектомії у лікуванні прогресуючого РПЗ.

H. S. Pandha та R. S. Kirby [28] повідомляють про PC-SPES (BotanicaLab, Brea, CA) – мікстуру з рослин, яка є комбінацією субстанцій, активних проти андрогенозалежного та андрогенонезалежного раку передміхурової залози. PC-SPES стало можливим купити, починаючи з листопада 1996 р. Вона поставляється у желатинових капсулах (320 мг). Місячний курс цієї мікстури коштує від \$250 до \$400. Одним із цих компонентів є перміксон (пальми повзучої екстракт), який також називається пальметто (palmetto). PC-SPES має дозозалежну токсичність, схожу з такою у діетилстилбестролу [36]. Серед побічних ефектів PC-SPES називають послаблення статевого потягу та гінекомастію [7, 29, 36].

В Інтернеті є інформація, в якій наводиться критичне ставлення до використання цього препарату. Спочатку повідомлялося, що PC-SPES нібито складається з восьми натуральних продуктів (сім трав та один гриб): *Isatis indigotica*, *Glycyrrhiza glabra* (солодка), *Panax pseudo-ginseng*, *Ganoderma lucidium* (гриб рейши), *Scutellaria baicalensis*, *Dend Robdrosia rubescens*. та *Serenoa repens* (пальметто). Назва PC-SPES походить від загальноприйнятої аббревіатури раку простати (PC) та латинського слова «spes», що означає «надія».

Після комерційного запуску в 1996 р. PC-SPES викликала значний інтерес у широкого загалу та авторитетних медичних дослідників як засіб для лікування РПЗ. Але, як зазначається, на жаль, це виявилось шахрайством. PC-SPES насправді не був чисто рослинним продуктом. Зразки, датовані 1996 р., містили естроген діетилстилбестрол, індометацин (протизапальний препарат із сімейства ібупрофену) та варфарин (антикоагулянт).

Відомо, що 19 проб після 1999 р. містили менше діетилstilbestролу, але вони також показали меншу ефективність при лікуванні РПЗ. Наголошується, що немає жодних сумнівів у тому, що діетилstilbestрол активний проти РПЗ, але він представляє безліч ризиків, включаючи утворення тромбів на ногах. Дві інші фармацевтичні речовини могли фактично знизити цей ризик (можливо тому вони були додані таємно), але самі собою представляють різні ризики. З цих причин у цій публікації взагалі не рекомендується використовувати PC-SPES.

### Противиразкові препарати

М. F. Denisov [8], аналізуючи дані спеціальної літератури, зазначає, що циметидин – засіб, що використовується для лікування виразкової хвороби шлунка і дванадцятипалої кишки, здатний викликати втрату статевого потягу і збудження (R. T. Jensen і співавтори, 1983; D. R. Pier; McWaine, W. R. Procci, 1988).

### Медикаменти для лікування облісіння (алопеції)

Фінастерид був схвалений Управлінням з продовольства і медикаментів США (Food and Drug Administration, скорочено FDA) для продажу в менших дозах для лікування алопеції (облісіння). Так, H. Wolff і C. Kunte [41] повідомляють, що андрогенна алопеція (облісіння) у чоловіків генетично детермінована, але зустрічається лише тоді, коли метаболіт тестостерону дигідротестостерон (ДГТ) має нормальний рівень. Фінастерид інгібує ензим 5 $\alpha$ -редуктазу II, яка є відповідальною за перетворення тестостерону на ДГТ. Одноміліграмовою таблеткою фінастериду (прогесія), що приймається щодня, зменшує рівень ДГТ у плазмі та збільшує в ній рівень тестостерону.

Ефективність одноміліграмового фінастериду продемонстровано в рандомізованому подвійному сліпому плацебоконтрольованому клінічному дослідженні, що включило понад 1500 осіб, у яких у процесі лікування відзначалося значне збільшення густоти волосся на голові. Автори зазначають, що навіть при тривалому вживанні фінастериду у зазначеній дозі, такі побічні ефекти, як ослаблення лібідо, розлади еякуляції та еректильна дисфункція спостерігалися у менш ніж у 2% чоловіків, які приймають фінастерид, що співпадає з частотою цієї дисфункції у контрольній групі.

D. J. Hogan [14] у статті, присвяченій лікуванню облісіння чоловіків фінастеридом, повідомляє про його несприятливі побічні впливи на сексуальну сферу, включаючи можливість розвитку зниження статевого потягу. Автор наводить дані щодо залежності цих ефектів від дози препарату. Він зазначає, що ослаблене лібідо, імпотенція та розлади еякуляції були найбільш поширеними з побічних ефектів у чоловіків з аденомою передміхурової залози, які отримували 5 мг фінастериду. Водночас про «імпотенцію», як про суттєвий побічний ефект, не повідомлялося, коли йшлося про вживання 1 мг фінастериду чоловіками віком від 18 до 41 року. Тільки 1,4% пацієнтів, які одержують 1 мг фінастериду і 1,6% плацебо залишали лікування через реакції погіршення, однак всі побічні ефекти нівелювалися з припиненням терапії.

D. T. Scow та співавтори [34] під час лікування чоловіків з облісінням виявили, що найчастішими побічними ефектами застосування фінастериду були ослаблення лібідо, еректильна дисфункція та зменшення об'єму еякуляту, які спостерігалися у 3,8% хворих. У групі пацієнтів, які отримували плацебо, частота цих порушень становила 2,1%.

V. Walkden [38] також повідомляє, що фінастерид, який був ліцензований для лікування андрогенної алопеції, може призводити до таких побічних ефектів, як втрата лібідо та «імпотенція».

### Противірибкові препарати

Встановлено (D. Steele, 1989), що противірибковий препарат нізорал може пригнічувати статевої потяг та згубно впливати на сексуальне збудження [8].

### Медикаменти для лікування глаукоми

M. Wax і R. Patil [39] у статті, присвяченій лікуванню глаукоми, повідомляють, що, на жаль, багато наявних ліків, які зменшують продукцію «водянистої вологи/рідини», такі як антагоністи  $\beta$ -адренергетиків, крім інших побічних ефектів, що називаються авторами, можуть зумовити пов'язані із впливом на ЦНС зниження лібідо та депресію.

B. Turkoski [37] повідомляє, що інгібітори вуглецевої ангідази (Carbonic anhydrase inhibitors; CAI) зменшують продукцію та секрецію водної тканинної рідини і найбільш часто використовуються, коли пацієнти недостатньо добре реагують на місцеву терапію. Різні представники препаратів даного класу значно відрізняються за силою, побічними ефектами та тривалістю дії. Літні пацієнти не такі толерантні до них, як пацієнти молодого віку (Joseph T. DiPiro і співавтори, 1999). Крім того, оскільки вони приймаються перорально, системна асиміляція більша, ніж у випадках використання медикаментів місцевої дії. Тому має місце більший потенціал їх несприятливих ефектів. Як один з них, зокрема, називають ослаблений статевої потяг.

### Антиретровірусна терапія хворих на СНІД

Зазначається, що 71% хворих на СНІД повідомляють про сексуальні дисфункції після початку лікування, з яких 89% скаржаться на зниження або втрату лібідо [22]. При анонімному анкетному опитуванні 904 людей, які отримують антиретровірусну терапію (ВІЛ відносять до сімейства ретровірусів) у десяти європейських країнах про зменшення сексуального інтересу значно частіше повідомляли чоловіки і жінки, які приймають інгібітори протеази, що мають високоактивну антиретровірусну дію, ніж ті, хто використовував препарати, що не містять інгібітори протеази (40% проти 16) [4, 5].

Також повідомлялося, що порушення сексуальної потенції в осіб першої та другої груп фіксували відповідно у 34% та 12% чоловіків. У 2000 р. в амбулаторній ВІЛ-клініці Інституту тропічної медицини (Антверпен, Бельгія) було проінтерв'ювано 17 чоловіків – 15 (88%) гомосексуальних та 2 (12%) геросексуальних осіб, у яких сексуальна дисфункція розвинулася після початку використання протеаз-інгібіторного режиму. У 16 (91,1%) пацієнтів виникло зменшення сексуаль-

ного інтересу, у 14 (82,4%) – труднощі у досягненні ерекції. У всіх пацієнтів інгібітори протеази були замінені на невірапін (протівірусний засіб, який є нуклеотидним інгібітором зворотної транскриптази). Зміна у лікуванні призвела до посилення сексуального інтересу та ерекції [6]. Про несприятливий вплив інгібіторів протеази на сексуальні функції повідомляють інші автори [33].

J. Catalan і J. Meadows [3] повідомляють, що більшість опублікованих досліджень про сексуальну функцію у ВІЛ-інфікованих була виконана до появи високоактивних антиретровірусних медикаментів, але нещодавно був відновлений інтерес до можливої асоціації між ВІЛ-інфекцією та сексуальною дисфункцією у чоловіків, і, особливо, до участі у виникненні цієї дисфункції інгібіторів протеази. Два повідомлення [5, 24] описали сексуальну дисфункцію у чоловіків, що виникла при застосуванні інгібіторів протеази. Основні результати цих досліджень полягають у тому, що:

- по-перше, сексуальна дисфункція у гей/бісексуальних індивідів з ВІЛ-інфекцією виявляється як за відсутності антиретровірусного лікування, так і коли таке лікування проводилося, незалежно від того, включалися або не включалися до терапії інгібітори протеази,
- по-друге, лікування сексуальної дисфункції в цій популяції було високоефективним, незалежно від її етіології.

#### Цитотоксична хіміотерапія та радіотерапія

S. J. Howell та співавтори [15] повідомляють, що втома, статеві дисфункції, тривога і депресія поширені у пацієнтів, які попередньо отримували цитотоксичну хіміотерапію та радіотерапію від гематологічних злоякісних новоутворень. У значній кількості чоловіків, які отримують таке лікування, зафіксовано дисфункцію клітин Лейдига, що встановлена за рахунок визначення підвищеного рівня лютеїнізуючого гормону, який поєднується з низьким/нормальним рівнем тестостерону.

Автори припускають, що помірний дефіцит тестостерону може пояснювати деякі з довготривалих побічних ефектів лікування. За допомогою анкетного опитування вони оцінили втому, настрій та статеву функцію у 36 пацієнтів з дисфункцією клітин Лейдига (група 1), а також у групі з 30 пацієнтів (група 2) з нормальними рівнями гормонів, які зазнали такого самого лікування раку. Будь-яких істотних відмінностей у рівнях тривоги та депресії між двома групами не спостерігали. Водночас прояви тривоги були вищими, ніж у здорових чоловіків (дані, які були до цього дослідження). Крім того, 87% чоловіків групи 2 були сексуально активні порівняно із 69% групи 1 ( $p=0,1$ ). Зацікавленість у сексуальній активності у групі 1 також була меншою, ніж у групі 2 (у середньому – 1,8 рази на тиждень порівняно з 3,2 рази на тиждень відповідно;  $p=0,02$ ). Прояви втоми були значно вищими в обох групах проти здорових осіб, проте при такому зіставленні будь-які суттєві відмінності в будь-якому з підмасштабів втоми були відсутні.

Цитовані автори дійшли висновку, що помірний дефіцит тестостерону може пояснювати деякі з довготривалих побічних ефектів лікування. За допомогою анкетного опитування вони оцінили втому, настрій та статеву функцію у 36 пацієнтів з дисфункцією клітин Лейдига, а також у групі з 30 пацієнтів з нормальними рівнями гормонів, які зазнали такого самого лікування раку. Будь-яких істотних відмінностей у рівнях тривоги та депресії між двома групами не спостерігали. Водночас прояви тривоги були вищими, ніж у здорових чоловіків (дані, які були до цього дослідження). Крім того, 87% чоловіків групи 2 були сексуально активні порівняно із 69% групи 1 ( $p=0,1$ ). Зацікавленість у сексуальній активності у групі 1 також була меншою, ніж у групі 2 (у середньому – 1,8 рази на тиждень порівняно з 3,2 рази на тиждень відповідно;  $p=0,02$ ). Прояви втоми були значно вищими в обох групах проти здорових осіб, проте при такому зіставленні будь-які суттєві відмінності в будь-якому з підмасштабів втоми були відсутні.

токсичної хіміотерапії ± радіотерапії, не пов'язана з вищими рівнями втоми та тривоги, але може вести до ослаблення статевої функції. Ці результати не є переконливим аргументом, що андроген-замісна терапія є обов'язковою для покращення якості життя у більшості цих пацієнтів, хоча вона може бути корисною для їхньої меншості.

#### Контрацептиви

Контрацептиви також можуть негативно впливати на статевий потяг, спричинюючи його зниження. J. Bitzer [2] у статті, присвяченій зв'язку між контрацепцією та сексуальністю, зазначає, що консультування з питань контрацепції прямо чи опосередковано має справу із сексуальністю і тому часто включає консультування із сексології. J. Bitzer зауважив, що 25% жінок, проконсультованих у клініці планування сім'ї, де він працює, пред'являли скарги на сексуальні труднощі. П'ята частина цих жінок страждала від сексуальної дисфункції, пов'язаної з контрацепцією, що використовується. Гормональна контрацепція, як зазначає автор, викликає сексуальну дисфункцію найчастіше. Найчастішою скаргою була недостатність/відсутність статевого потягу.

D. E. Greydanus та співавтори [12] повідомляють, що головним ін'єкційним контрацептивом, доступним у США, є депо медроксипрогестерону ацетату (deromedroxyprogesterone acetate; DMPA), Цей препарат відомий під назвою Депо-Провера (DEPO-PROVERA). Він призначається у дозі 150 мг/мл кожні 12 тиж. Цей ефективний контрацептив використовується багато років. Він отримав дозвіл на використання від Управління з продовольства і медикаментів (Food and Drug Administration; FDA) США у 1992 р. Його затвердження затримувалося через теоретичні, але не доведені зв'язки з розвитком раку грудних залоз, а також мутагенними властивостям, що приписуються цій речовині. На сьогодні багато авторів розглядають засіб як безпечний та ефективний контрацептив. Невдачі при його застосуванні становлять лише 0,3%.

Після переліку низки побічних ефектів, що часто спостерігаються, зазначається, що одним з його менш поширених побічних ефектів є зниження лібідо і дисменорея. Як відомо, він пригнічує секрецію гонадотропних гормонів (особливо лютеїнізуючого) та овуляцію. Препарат гальмує секреторні зміни, необхідні для підготовки ендометрія до імплантації заплідненої яйцеклітини і підвищує в'язкість слизу шийки матки, таким чином перешкоджаючи проникненню сперматозоїдів.

Сьогодні існує багато гормональних контрацептивів для жінок (клайра, регулон, новинет та ін.), які, згідно з інструкціями щодо їх застосування, також можуть спричинювати послаблення статевого потягу.

Обговорюючи проблему чоловічої контрацепції, K. Senior [35] наводить висловлювання Clapham, який зазначає, що на сьогодні на ринку немає оральних контрацептивів для чоловіків, а гормональні чоловічі пероральні та ін'єкційні засоби, що зараз розробляються, мають небажані побічні ефекти, включаючи втрату лібідо.

Чоловічі оральні контрацептиви були створені у 50-х роках минулого століття, приблизно на 10 років

раніше, ніж жіночі. Проте на відміну від останніх з низки причин до цього часу вони не були схвалені до вживання і відсутні у продажу. На сьогодні існує лише два оральні контрацептиви для чоловіків, які успішно пройшли першу фазу клінічних випробувань, що завершилася у 2019 р.

Перший препарат – диметандролону ундеканоат (DMAU). Другий препарат – 11-бета-метил-19-нортестостерон-17-бета-додецилкарбонат (11-бета-MNTDC). До складу DMAU входить фолікулоstimулюючий та лютенізуєючий гормони, до складу 11 бета MNTDC – прогестерон та андрогени.

### Відомості про автора

**Кочарян Гарнік Суменович** – д-р мед. наук, проф., Харківська медична академія післядипломної освіти, м. Харків; тел.: (095) 259-65-23, (098) 521-61-46. E-mail: [kocharyangs@gmail.com](mailto:kocharyangs@gmail.com)  
ORCID: 0000-0003-3797-5007

### Information about the author

**Kocharyan Garnik S.** – M.D., Ph.D., D.Sc., Professor. Kharkiv Medical Academy of Postgraduate Education, Kharkiv; tel.: (095) 259-65-23, (098) 521-61-46. E-mail: [kocharyangs@gmail.com](mailto:kocharyangs@gmail.com)  
ORCID: 0000-0003-3797-5007

### ПОСИЛАННЯ

- Alyayev YuG, Grigoryan VA, Vinarov AZ, Tsarichenko DG, Akhmediani ND. Influence of benign prostatic hyperplasia and its treatment on sexual function (review). *Sexol sexopathol.* 2003;(8):8-12.
- Bitzer J. Kontrazeption und Sexualität [Contraception and sexuality]. *Ther Umsch.* 1994;51(2):110-14.
- Catalan J, Meadows J. Sexual dysfunction in gay and bisexual men with HIV infection: evaluation, treatment and implications. *AIDS Care.* 2000;12(3):279-86. doi: 10.1080/09540120050042927.
- Colebunders R, Dreezen C, Pernetun T, de Mey I, Verdonck I, Schrooten W. Sexual dysfunction associated with protease inhibitory treatments. In: Proceedings of the 13th International AIDS Conference; 2000 July 25; Durban. Durban; 200. abstr WePeB4263.
- Colebunders R, Smets E, Verdonck K, Dreezen C. Sexual dysfunction with protease inhibitors. *Lancet.* 1999;353(9166):1802. doi: 10.1016/S0140-6736(05)75908-0.
- Correspondence. Sponsorship, authorship, and accountability. *Lancet.* 2001;357(9253):388-98.
- de la Taille A, Buttyan R, Hayek O, Bagiella E, Shabsigh A, Burchardt M, et al. Herbal therapy PC-SPES: in vitro effects and evaluation of its efficacy in 69 patients with prostate cancer. *J Urol.* 2000;164(4):1229-34. doi: 10.1097/00005392-200010000-00021.
- Denisov MF. Diagnosis and treatment of pharmacogenic sexual dysfunctions. *Manual to Sexology.* St. Petersburg: Peter; 2001, p. 399-411.
- Dull Pamela, Reagan Jr, Robert W, Bahnson RR. Managing Benign Prostatic Hyperplasia. *Am Family Physician.* 2002;66(1):77-84.
- Falkson CI, Falkson G, Falkson HC. Long term follow-up of patients with advanced prostatic cancer treated with nasal busserelin. *Ann Oncol.* 1991;2(4):303-4. doi: 10.1093/oxfordjournals.annonc.a057940.
- Gavras I, Manolis A, Gavras H. Drug therapy for hypertension. *Am Fam Physician.* 1997;55(5):1823-6.
- Greydanus DE, Patel DR, Rimsza ME. Contraception in the adolescent: an update. *Pediatrics.* 2001;107(3):562-73. doi: 10.1542/peds.107.3.562.
- Have the problems of beta blockers been overrated? *Harv Heart Lett.* 2000;10(12):4-5.
- Hogan DJ, Chamberlain M. Male pattern baldness. *South Med J.* 2000;93(7):657-62.
- Howell SJ, Radford JA, Smets EM, Shallet SM. Fatigue, sexual function and mood following treatment for haematological malignancy: the impact of mild Leydig cell dysfunction. *Br J Cancer.* 2000;82(4):789-93. doi: 10.1054/bjoc.1999.1000.
- Kaplan HI, Sadock BJ. *Pocket Handbook of Clinical Psychiatry.* 2nd Edition. Baltimore: Williams&Wilkins; 1996. 600 p.
- Kochar MS, Mazur LJ, Patel A. What is causing your patient's sexual dysfunction? Uncovering a connection with hypertension and antihypertensive therapy. *Postgrad Med.* 1999;106(2):149-52, 155-7. doi: 10.3810/pgm.1999.08.655.
- Kocharyan GS. Hypoactive sexual desire due to endocrine pathology, diseases of internal organs, tumors, other diseases and conditions, ionizing radiation, smoking, alcohol, and drugs. *Health Man.* 2022;82(3):33-44.
- Kocharyan GS. Hypoactive sexual desire due to mental and neurological disorders. *Health Man.* 2022;82(3):12-24.
- Kocharyan GS. Hypoactive sexual desire due to physiological conditions, influences of social and psychological factors, influences of social and psychological factors, disregard for sexual needs of a woman. *Health Man.* 2022;82(3):56-65.
- Kocharyan GS. Prevalence of diminished libido and hypoactive sexual desire disorder. *Health Man.* 2021;79(4):72-8. doi: 10.30841/2307-5090.4.2021.252399.
- Lallemant F, Salhi Y, Linard F, Giami A, Rozenbaum W. Sexual dysfunction in 156 ambulatory HIV-infected men receiving highly active antiretroviral therapy combinations with and without protease inhibitors. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2002;30(2):187-90. doi: 10.1097/00042560-200206010-00007.
- Marberger MJ. Long term effects of finasteride in patients with benign prostatic hyperplasia: a double blind, placebo controlled, multicenter study. *PROWESS Study Group.* *Urol.* 1998;51(5):677-86. doi: 10.1016/s0090-4295(98)00094-6.
- Mart nez E, Collazos J, Mayo J, Blanco MS. Sexual dysfunction with protease inhibitors. *Lancet.* 1999;353(9155):810-1. doi: 10.1016/S0140-6736(99)00593-0.
- Miller JA, Pramanik B, Gilhooly P. Waxing and waning gynecomastia: an indication of noncompliant use of prescribed medication. *South Med J.* 1999;92(6):615-7.
- Oesterling JE. Endocrine therapies for symptomatic benign prostatic hyperplasia. *Urology.* 1994;43(2):7-16. doi: 10.1016/0090-4295(94)90212-7.
- Oesterling JE. LHRH agonists. A non-surgical treatment for benign prostatic hyperplasia. *J Androl.* 1991;12(6):381-8.
- Pandha HS, Kirby RS. PC-SPES: phytotherapy for prostate cancer. *Lancet.* 2002;359(9325):2213-15.
- Pfeifer BL, Pirani JF, Hamann SR, Kippel KF. PC-SPES, a dietary supplement for the treatment of hormone-refractory prostate cancer. *BJU Int.* 2000;85(4):481-5. doi: 10.1046/j.1464-410x.2000.00476.x.
- Reuge L, Ruedi B, Guelpa G. Treatment of arterial hypertension and sexual dysfunctions. Is it a certain cause of poor treatment compliance? *Rev Med Suisse Romande.* 2000;120(5):461-9.
- Roberts RG. BPH: new guidelines based on symptoms and patient preference. *The Agency for Health Care Policy and Research. Geriatrics.* 1994;49(7):24-31.
- Rosen RC. Sexual dysfunction as an obstacle to compliance with antihypertensive therapy. *Blood Press Suppl.* 1997;1:47-51.
- Schrooten W, Colebunders R, Youle M, Molenberghs G, Dedes N, Koitz G, et al. Sexual dysfunction associated with protease inhibitor containing highly active antiretroviral treatment. *AIDS.* 2001;15(8):1019-23. doi: 10.1097/00002030-200105250-00010.
- Scow DT, Nolte RS, Shaughnessy AF. Medical treatments for balding in men. *Am Fam Physician.* 1999;59(8):2189-94.
- Senior K. Non-hormonal male contraceptive on the horizon? *Lancet.* 2001;358(9289):1244.
- Small EJ, Frohlich MW, Bok R, Shinohara K, Grossfeld G, Rozenblat Z, et al. Prospective trial of the herbal supplement PC-SPES in patients with progressive prostate cancer. *J Clin Oncol.* 2000;18(21):3595-603. doi: 10.1200/JCO.2000.18.21.3595.
- Turkoski BB. Glaucoma and glaucoma medications. *Orthop Nurs.* 2012;31(1):37-41. doi: 10.1097/NOR.0b013e31824196a8.
- Walkden V. Hair and scalp conditions. *Practitioner.* 1998;242(1585):278-81.
- Wax M, Patil R. A rationale for gene targeting in glaucoma therapy. *J Ocul Pharmacol.* 1994;10(1):403-10. doi: 10.1089/jop.1994.10.403.
- Weiss RJ. Effects of antihypertensive agents on sexual function. *Am Fam Physician.* 1991;44(6):2075-82.
- Wolff H, Kunte C. Therapy of androgenetic alopecia with finasteride. What must be considered in consultation and drug prescribing. *MMW Fortschr Med.* 1999;141(37):38-40.
- Yeshurun D, Abukarshin R, Elias N, Naschitz JE. [Long-term bezafibrate treatment in a lipid clinic]. *Harefuah.* 1992;122(10):632-4.

Стаття надійшла до редакції 08.12.2022. – Дата першого рішення 14.12.2022. – Стаття подана до друку 20.01.2023

# Аналіз сперміологічних досліджень після перенесеного COVID-19

О. С. Федорук<sup>1</sup>, К. А. Владиченко<sup>1</sup>, В. І. Зайцев<sup>1</sup>, І. І. Ілюк<sup>1</sup>, В. О. Юзько<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці

<sup>2</sup>Медичний центр лікування безпліддя, м. Чернівці

Вірус SARS-CoV-2 здатний пошкоджувати гематотестикулярний бар'єр та ушкоджувати тканини яєчка і придатку яєчка. Синдром вивільнення цитокінів внаслідок COVID-19 може призводити до супресії гіпоталамо-гіпофізарно-гонадної вісі, порушення цілісності гематотестикулярного бар'єра, лейкоцитарної інфільтрації тканини яєчка, пошкодження гермінативних клітин. Біохімічні процеси при важкому перебігу COVID-19 супроводжуються системним оксидативним стресом, що негативно впливає на чоловічу репродуктивну систему.

**Мета дослідження:** аналіз впливу COVID-19 на результати сперміологічного дослідження.

**Матеріали та методи.** Проведено аналіз результатів обстеження 160 чоловіків. Середній вік чоловіків, яких включено в дослідження, становив 32,53±8,22 року. Пацієнтів, у яких виявлено інфекції статевих систем, було виключено з дослідження. Сперміологічне дослідження проводили до та після перенесеного COVID-19.

**Результати.** У чоловіків, які звернулись до лікаря самостійно зі скаргами на відсутність вагітності у дружини протягом року, зафіксовано субфертильний стан. На початку обстеження з приводу субфертильного стану у всіх пацієнтів діагностовано лабораторно підтверджений COVID-19. Більшість чоловіків мали легкий ступінь перебігу COVID-19 – 113 (70,62%), середній – 45 (28,13%), важкий – 2 (1,25%) пацієнта.

Повторну спермограму пацієнтам проводили через 3 міс після одужання від COVID-19. Найбільш значущим у спермограмах після COVID-19 було вірогідне збільшення в'язкості та часу розрідження, а також тенденція до зменшення відсотка активно рухомих сперматозоїдів.

**Висновки.** Найбільш значущими змінами у спермограмах після перенесеного COVID-19 є підвищення в'язкості та часу розрідження еякуляту вище референтних значень, що інтерпретувалось як набута віскозопатія після COVID-19. На сьогодні вплив вірусу SARS-CoV-2 на чоловіче репродуктивне здоров'я остаточно не з'ясований та потребує подальших поглиблених досліджень.

**Ключові слова:** спермограма, чоловіча фертильність, COVID-19.

## Analysis of spermiology research after passing COVID-19

O. S. Fedoruk, K. A. Vladychenko, V. I. Zaitsev, I. I. Iluk, V. O. Yuzko

The SARS-CoV-2 virus is able to damage the blood-testicular barrier and testicular and epididymal tissues. Cytokine release syndrome due to COVID-19 can lead to suppression of the hypothalamic-pituitary-gonadal axis, disorders of the blood-testicular barrier integrity, leukocyte infiltration of testicular tissue, and damage of germ cells. Biochemical processes during a severe course of COVID-19 are accompanied by systemic oxidative stress, which negatively affects the male reproductive system.

**The objective:** to analyze the impact of COVID-19 on the results of spermiological study.

**Materials and methods.** 160 men were examined. The average age of the men included in the study was 32.53±8.22 years. Patients with genital tract infections were excluded from the study. Spermiological research was carried out before and after COVID-19 disease.

**Results.** Subfertility was diagnosed in men who were examined with complaints about the absence of pregnancy in their wives during the year. At the beginning of the examination for subfertility, all patients were diagnosed with laboratory-confirmed COVID-19. Most of the men had a mild course of COVID-19 – 113 (70.62%) patients, moderate one – 45 (28.13%), severe – 2 (1.25%).

A repeat spermogram was performed for patients in 3 months after recovery from COVID-19. Most significant markers in spermograms after COVID-19 was a probable increase in viscosity and dilution time, as well as a tendency to decrease the percentage of actively moving spermatozoa.

**Conclusions.** The most significant changes in spermograms after COVID-19 disease are increased viscosity and dilution time of ejaculate above the reference values, which was interpreted as acquired viscopathy after COVID-19.

To date, the impact of the SARS-CoV-2 virus on male reproductive health has not been definitively studied and requires further in-depth research.

**Keywords:** spermogram, male fertility, COVID-19.

Клінічні дані свідчать про те, що захворювання на COVID-19 спричинює широкий спектр пошкоджень різних органів і систем. Результати дослідження демонструють, що вірус SARS-CoV-2 здатний спричиняти порушення в роботі гематотестикулярного бар'єра та пошкоджувати тканини і придаток

яєчка [1–5]. Це відбувається внаслідок цитокінового шторму, за наявності якого виникає супресія гіпоталамо-гіпофізарно-гонадної вісі, порушення цілісності гематотестикулярного бар'єра, лейкоцитарна інфільтрація тканини яєчка, пошкодження гермінативних клітин [6–10].



Підвищення температури тіла, яке супроводжує COVID-19, призводить до пригнічення сперматогенезу і підвищення ризику виникнення анеуплоїдії [11–13]. Однією з патогенетичних особливостей впливу вірусу SARS-CoV-2 є нейротропність вірусу та здатність порушувати гормональну регуляцію сперматогенезу внаслідок розвитку транзитного гіпогонадотропного гіпогонадизму [14–16].

Встановлено, що в клітинах Лейдига, Сертолі і клітинах сім'яних каналців спостерігається значна кількість білків-рецепторів ACE2, TMPRSS2, які можуть бути входними воротами для SARS-CoV-2 і спричинювати ураження тканини яєчок із порушенням їхнього морфофункціонального стану [17–21]. Неконтрольована запальна реакція при важкому перебігу COVID-19 супроводжується системним оксидативним стресом, що чинить значний негативний вплив на чоловічу фертильність [22–26].

Результати досліджень щодо наявності вірусу SARS-CoV-2 у спермі хворих на COVID-19 досить суперечливі. У дослідженнях проводилось тестування сперми на SARS-CoV-2 у 38 чоловіків, які були хворі на COVID-19. Результати тестів сперми демонструють, що 6 (15,8%) пацієнтів позитивні результати сперми на SARS-CoV-2, зокрема 4 (26,7%) із 15 пацієнтів, які перебували в гострій стадії інфекції, і 2 (8,7%) із 23 реконвалесцентів [11]. У дослідженні F. Рап та співавторів вірус не був виявлений у 34 зразках сперми пацієнтів із COVID-19, обстежених у середньому через 31 день (від 8 до 40) від початку хвороби [15].

Важливою є оцінка та дослідження впливу вірусу SARS-CoV-2 на репродуктивне здоров'я чоловіків, позаяк це дозволить більш глибоко розуміти патологічні процеси, проводити адекватне лікування та є важливим для демографічної безпеки.

**Мета дослідження:** визначення впливу COVID-19 на результати сперміологічного дослідження.

### МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

На базі Медичного центру лікування безпліддя (м. Чернівці) проведено аналіз результатів обстеження 160 чоловіків. Спермограми досліджувались згідно з рекомендаціями ВООЗ 2000 р. за допомогою інвертованого мікроскопа Olympus CKX41 у камері Маклера. Усі пацієнти – чоловіки, які прийшли на обстеження самостійно зі скаргами на відсутність вагітності у дружини протягом року. Сперміологічне дослідження в обох групах проводили до та після перенесеного COVID-19.

Статистичне оброблення даних проводили за допомогою програми «STATISTICA» v.12.0 (Stat Soft Inc., США).

### РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Середній вік чоловіків, яких включено в дослідження, становив 32,53±8,22 року. Початковий контроль здійснено у чоловіків, які звернулись на обстеження самостійно зі скаргами на відсутність вагітності у дружини протягом року. Клінічно цей стан розцінювався як субфертильний.

Під час статистичного оброблення показників виявлено загальну тенденцію до астенотератозооспермії

легкого ступеня. При збільшенні концентрації лейкоцитів в еякуляті проводили обстеження щодо наявності інфекцій, які передаються статевим шляхом, та запальних захворювань статевій системі. Пацієнтів (14 чоловіків), у яких виявлено інфекції статевій системі, було виключено з дослідження. Тому середньостатистичне збільшення рівня лейкоцитів ми не пов'язуємо із запальними захворюваннями статевій системі.

На початку обстеження з приводу субфертильного стану у всіх пацієнтів діагностовано лабораторно підтверджений COVID-19. Більшість чоловіків мали легкий ступень COVID-19 (113 пацієнтів – 70,62%), середній (45 пацієнтів – 28,13%) та важкий – всього 2 (1,25%) чоловіка.

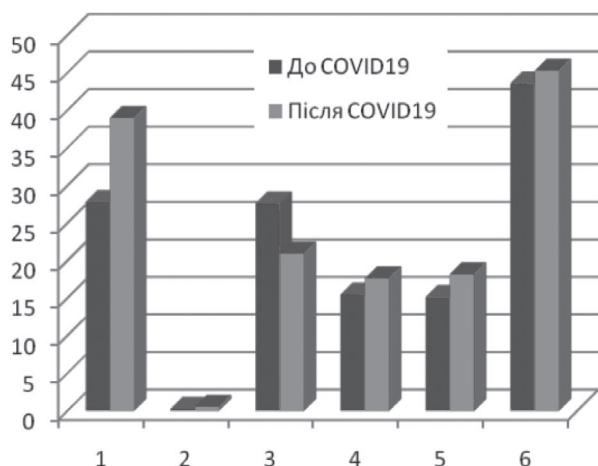
Повторну спермограму проводили через 3 міс після одужання від COVID-19. Найбільш значущими змінами у спермограмах після COVID-19 стало вірогідне збільшення в'язкості (на 72,8%) та часу розрідження (на 33,1%), а також тенденція до зменшення відсотка активно рухомих сперматозоїдів (на 24,5%) (таблиця). Одночасно зі зниженням відсотка сперматозоїдів категорії А та нормальних форм сперматозоїдів встановлено тенденцію до збільшення відсотка сперматозоїдів категорії В, С, D (рисунок).

Підвищення в'язкості та часу розрідження еякуляту вище референтних значень інтерпретувалось як набута віскозопатія після COVID-19. Провести поглиблене дослідження патогенетичних факторів віскозо-

### Порівняння між показниками спермограми до та після COVID-19

Показник	До перенесеного COVID-19, n=160	Після перенесеного COVID-19, n=160
Час розрідження, хв	27,07±4,64	39,96±5,60 p<0,05
В'язкість, см	0,25±0,19	0,92±0,24 p<0,05
Об'єм, мл	3,50±1,41	3,24±1,23
Кількість сперматозоїдів в 1 мл еякуляту, млн	29,63±16,92	24,95±18,05
Кількість сперматозоїдів в еякуляті, млн	87,69±56,90	79,41±58,12
Категорія А (рух швидкий, прямолінійний), %	27,57±14,01	20,93±9,05
Категорія В (рух повільний прямолінійний), %	15,45±8,67	17,61±9,16
Категорія С (рух непрямолінійний), %	15,13±9,77	18,17±11,15
Категорія D (нерухомі сперматозоїди), %	43,56±19,36	45,26±18,78
Лейкоцити, у п.з.	4,73±11,82	5,23±12,02
Сперматозоїди з нормальною будовою, %	29,03±13,07	28,54±12,73
Патологічні сперматозоїди, %	70,96±13,07	71,95±13,61

Примітки: n – число спостережень, p – ступінь вірогідності.



**Порівняння між показниками спермограми до та після COVID-19 (1 – час розрідження, хв; 2 – в'язкість, см; 3 – сперматозоїди категорії А, %; 4 – сперматозоїди категорії В, %; 5 – сперматозоїди категорії С, %; 6 – сперматозоїди категорії А, %, n=160)**

патії не дозволив рівень лабораторії. Висунуто гіпотезу, що ураження вірусом SARS-CoV-2 органів статеві системи чоловіків спричинює розвиток ферментопатії.

Отже, за відсутності клінічних ознак ураження статеві системи під час захворювання на COVID-19 у постморбідний період спостерігається тенденція до суттєвих змін показників спермограм. На сьогодні вплив вірусу SARS-CoV-2 на чоловіче репродуктивне здоров'я остаточно не з'ясовано та потребує подальших поглиблених досліджень.

### ВИСНОВКИ

1. Визначено, що найбільш значущими змінами у спермограмах після COVID-19 є вірогідне збільшення в'язкості (на 72,8%), часу розрідження (на 33,1%) та тенденція до зменшення відсотка активно рухомих сперматозоїдів (на 24,5%).

2. Підвищення в'язкості та часу розрідження еякуляту вище референтних значень інтерпретувалось як набута віскозопатія після COVID-19.

3. На сьогодні вплив вірусу SARS-CoV-2 на чоловіче репродуктивне здоров'я остаточно не з'ясований та потребує подальших поглиблених досліджень.

### Відомості про авторів

**Федорук Олександр Степанович** – д-р мед. наук, проф., завідувач, кафедра урології та нейрохірургії, Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці

ORCID: 0000-0001-8816-3418

**Владиченко Костянтин Анатолійович** – канд. мед. наук, асистент, кафедра урології та нейрохірургії, Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці; тел.: (050) 664-31-66. E-mail: vladychenko@meta.ua

ORCID: 0000-0001-5523-8735

**Зайцев Валерій Іванович** – д-р мед. наук, проф., кафедра урології та нейрохірургії, Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці

ORCID: 0000-0001-6847-1835

**Ілюк Ірина Іванівна** – канд. мед. наук, доцент, кафедра урології та нейрохірургії, Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці

ORCID: 0000-0002-0270-8294

**Юзько Вікторія Олександрівна** – лікар-гінеколог, Медичний центр лікування безпліддя м. Чернівці

ORCID: 0000-0003-2793-8851

### Information about the authors

**Fedoruk Oleksandr S.** – MD, PhD, DSc, Professor, Head of the Department of Urology and Neurosurgery, Bukovynian State Medical University, Chernivtsi

ORCID: 0000-0001-8816-3418

**Vladychenko Kostiantyn A.** – MD, PhD, Assistant of Professor, Department of Urology and Neurosurgery, Bukovynian State Medical University, Chernivtsi, tel.: (050) 664-31-66. E-mail: vladychenko@meta.ua

ORCID: 0000-0001-5523-8735

**Zaitsev Valerii I.** – MD, PhD, DSc, Professor, Department of Urology and Neurosurgery, Bukovynian State Medical University, Chernivtsi

ORCID: 0000-0001-6847-1835

**Ilyuk Iruna I.** – MD, PhD, Associate Professor, Department of Urology and Neurosurgery, Bukovynian State Medical University, Chernivtsi

ORCID: 0000-0002-0270-8294

**Yuzko Victoria O.** – MD, Gynecologist, Medical Center for Infertility Treatment, Chernivtsi

ORCID: 0000-0003-2793-8851

### ПОСИЛАННЯ

1. Abdolrazzaghejad A, Miraj S. Can Coronavirus Disease 2019 Effect on Human Reproduction? Adv Biomed Res. 2022;11:55. doi: 10.4103/abr.abr\_236\_21.
2. Ata B, Vermeulen N, Mocanu E, Gianaroli L, Lundin K, Rautakallio-Hokkanen S, et al. SARS-CoV-2, fertility and assisted reproduction. Hum Reprod Update. 2022;dmac037. doi: 10.1093/humupd/dmac037.
3. Bechmann N, Maccio U, Kotb R, Dweik RA, Cherfane M, Moch H, et al. COVID-19 Infections in Gonads: Consequences on Fertility? Horm Metab Res. 2022;54(8):549-55. doi: 10.1055/a-1891-6621.
4. Edenfield RC, Easley CA 4th. Implications of testicular ACE2 and the renin-angiotensin system for SARS-CoV-2 on testis function. Nat Rev Urol. 2022;19(2):116-27. doi: 10.1038/s41585-021-00542-5.
5. Gacci M, Coppi M, Baldi E, Sebastianelli A, Zaccaro C, Morselli S, et al. Semen impairment and occurrence of SARS-CoV-2 virus in semen after recovery from COVID-19. Hum Reprod. 2021;36(6):1520-9. doi: 10.1093/humrep/deab026.
6. Haghpanah A, Masjedi F, Alborzi S, Hosseinpour A, Dehghani A, Malekmakan L, et al. Potential mechanisms of SARS-

- CoV-2 action on male gonadal function and fertility: Current status and future prospects. *Androl.* 2021;53(1):e13883. doi: 10.1111/andr.13883.
7. Hallak J, Teixeira TA, Bernardes FS, Carneiro F, Duarte SAS, Pariz JR, et al. SARS-CoV-2 and its relationship with the genitourinary tract: Implications for male reproductive health in the context of COVID-19 pandemic. *Androl.* 2021;9(1):73-9. doi: 10.1111/andr.12896.
8. He Y, Wang J, Ren J, Zhao Y, Chen J, Chen X. Effect of COVID-19 on Male Reproductive System - A Systematic Review. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2021;12:677701. doi: 10.3389/fendo.2021.677701.
9. Khalili MA, Leisegang K, Majzoub A, Finelli R, Panner Selvam MK, Henkel R, et al. Male Fertility and the COVID-19 Pandemic: Systematic Review of the Literature. *World J Mens Health.* 2020;38(4):506-20. doi: 10.5534/wjmh.200134.
10. Legro RS. The COVID-19 pandemic and reproductive health. *Fertil Steril.* 2021;115(4):811-2. doi: 10.1016/j.fertnstert.2021.02.003.
11. Li D, Jin M, Bao P, Zhao W, Zhang S. Clinical Characteristics and Results of Semen Tests Among Men With Coronavirus Disease 2019. *JAMA Netw Open.* 2020;3(5):e208292. doi: 10.1001/jama-networkopen.2020.8292.
12. Li R, Yin T, Fang F, Li Q, Chen J, Wang Y, et al. Potential risks of SARS-CoV-2 infection on reproductive health. *Reprod Biomed Online.* 2020;41(1):89-95. doi: 10.1016/j.rbmo.2020.04.018.
13. Li X, Lu H, Li F, Zhang Q, Wang T, Qiang L, et al. Impacts of COVID-19 and SARS-CoV-2 on male reproductive function: a systematic review and meta-analysis protocol. *BMJ Open.* 2022;12(1):e053051. doi: 10.1136/bmjopen-2021-053051.
14. Liang M, Tai W, Wang Y, Dai Y, Yao Y, Min J, et al. SARS-CoV-2 infection induces testicular injury in Rhesus macaque. *Viral Sin.* 2022;37(6):934-7. doi: 10.1016/j.virs.2022.10.008.
15. Liu X, Chen Y, Tang W, Zhang L, Chen W, Yan Z, et al. Single-cell transcriptome analysis of the novel coronavirus (SARS-CoV-2) associated gene ACE2 expression in normal and non-obstructive azoospermia (NOA) human male testes. *Sci China Life Sci.* 2020;63(7):1006-15. doi: 10.1007/s11427-020-1705-0.
16. Luddi A, Luongo FP, Dragoni F, Fiaschi L, Vicenti I, Lupetti P, et al. Cellular and Molecular Mechanisms of In Vivo and In Vitro SARS-CoV-2 Infection: A Lesson from Human Sperm. *Cells.* 2022;11(17):2631. doi: 10.3390/cells11172631.
17. Ma X, Guan C, Chen R, Wang Y, Feng S, Wang R, et al. Pathological and molecular examinations of postmortem testis biopsies reveal SARS-CoV-2 infection in the testis and spermatogenesis damage in COVID-19 patients. *Cell Mol Immunol.* 2021;18(2):487-9. doi: 10.1038/s41423-020-00604-5.
18. Massarotti C, Garolla A, Maccarini E, Scaruffi P, Stigliani S, Anserini P, et al. SARS-CoV-2 in the semen: Where does it come from? *Androl.* 2021;9(1):39-41. doi: 10.1111/andr.12839.
19. Patel DP, Punjani N, Guo J, Alukal JP, Li PS, Hotaling JM. The impact of SARS-CoV-2 and COVID-19 on male reproduction and men's health. *Fertil Steril.* 2021;115(4):813-23. doi: 10.1016/j.fertnstert.2020.12.033.
20. Sengupta P, Leisegang K, Agarwal A. The impact of COVID-19 on the male reproductive tract and fertility: A systematic review. *Arab J Urol.* 2021;19(3):423-36. doi: 10.1080/2090598X.2021.1955554.
21. Seymen CM. The other side of COVID-19 pandemic: Effects on male fertility. *J Med Virol.* 2021;93(3):1396-402. doi: 10.1002/jmv.26667.
22. Sheikhzadeh Hesari F, Hosseinzadeh SS, Asi Monadi Sardroud MA. Review of COVID-19 and male genital tract. *Androl.* 2021;53(1):e13914. doi: 10.1111/andr.13914.
23. Shen Q, Xiao X, Aierken A, Yue W, Wu X, Liao M, et al. The ACE2 expression in Sertoli cells and germ cells may cause male reproductive disorder after SARS-CoV-2 infection. *J Cell Mol Med.* 2020;24(16):9472-7. doi: 10.1111/jcmm.15541.
24. Tian Y, Zhou LQ. Evaluating the impact of COVID-19 on male reproduction. *Reproduction.* 2021;161(2):R37-R44. doi: 10.1530/REP-20-0523.
25. Wang Z, Xu X. scRNA-seq Profiling of Human Testes Reveals the Presence of the ACE2 Receptor, A Target for SARS-CoV-2 Infection in Spermatogonia, Leydig and Sertoli Cells. *Cells.* 2020;9(4):920. doi: 10.3390/cells9040920.
26. Yao Y, Yuan X, Wu L, Guo N, Yin L, Li Y. COVID-19 and male reproduction: Current research and unknown factors. *Androl.* 2021;9(4):1027-37. doi: 10.1111/andr.12970.

*Стаття надійшла до редакції 28.11.2022. – Дата першого рішення 05.12.2022. – Стаття подана до друку 02.01.2023*

# Гіпоактивний статевий потяг та інші сексуальні дисфункції, обумовлені впливом психотропних речовин і антиконвульсантів

Г. С. Кочарян

Харківський національний медичний університет

Сьогодні на фармацевтичному ринку існує дуже багато медикаментозних препаратів. З кожним роком їхня кількість збільшується та обчислюється десятками тисяч, що дозволяє говорити про «фармацевтичний вибух». Проте крім свого основного лікувального ефекту кожний препарат має побічні дії, які, зокрема, можуть впливати на сексуальну сферу.

У статті розглядаються дані спеціальної літератури щодо побічної дії психотропних засобів та антиконвульсантів, що може призводити до гіпоактивного статевого потягу та інших сексуальних дисфункцій. Розглядається побічний вплив на сексуальні функції транквілізаторів, нейролептиків (традиційних і новіших), антидепресантів різних груп (інгібітори моноаміноксидази, трициклічні антидепресанти, селективні інгібітори зворотного захоплення серотоніну, інгібітори зворотного захоплення серотоніну та норадреналіну, а також новіші антидепресанти).

Обговорюється ступінь впливу нейролептиків та антидепресантів на сексуальну функцію залежно від дози, тривалості застосування, належності до того чи іншого хімічного класу. Зазначається, що деякі медикаменти з названих груп можуть чинити сильніший негативний вплив на сексуальні функції, інші – помірний чи слабкий, а треті не тільки не мають такої дії, але навіть посилюють статевий потяг та інші сексуальні функції. Тому перед початком вживання того чи іншого препарату з названих груп слід оцінювати стан сексуальних функцій і, в разі їх порушення, призначати такі ліки, які мають таку саму лікувальну дію, але при їх вживанні відсутній ризик несприятливого впливу на сексуальну сферу. Ці ліки (наприклад, антидепресанти) доцільно призначати як заміну і в тих випадках, коли раніше призначали медикамент з антидепресивною дією, що призвів до виникнення сексуальних дисфункцій.

**Ключові слова:** психотропні речовини, антиконвульсанти, побічні дії, статевий потяг, інші сексуальні функції.

## Hypoactive sexual desire and other sexual dysfunctions caused by psychotropic drugs and anticonvulsants

G. S. Kocharyan

Currently, there are a huge number of drugs. Every year their number increases and their number is in the tens of thousands, which makes it possible to speak of a “pharmaceutical explosion”. In addition to its main therapeutic effect, each of the drugs has side effects, which, in particular, may affect the sexual sphere.

This article discusses the literature on the side effects of psychotropic drugs and anticonvulsants, which can lead to hypoactive sexual desire and other sexual dysfunctions. The side effects on sexual functions of tranquilizers, antipsychotics (traditional and newer), antidepressants of various groups (tricyclic antidepressants, selective serotonin reuptake inhibitors, serotonin and norepinephrine reuptake inhibitors, monoamine oxidase inhibitors, as well as newer antidepressants), mood stabilizers and anticonvulsants are considered.

The degree of influence of neuroleptics and antidepressants on sexual function is discussed depending on the dose, duration of administration, belonging to one or another chemical class. It is noted that some drugs from these groups can have a stronger negative effect on sexual functions, others have a moderate or weak effect, and still others not only do not have such an effect, but even increase sexual desire and other sexual functions. Therefore, before starting to take one or another drug from these groups, one should evaluate the state of sexual functions and, in case of their violation, prescribe such drugs that have the same therapeutic effect, but when they are used, there is no risk of adverse effects on the sexual sphere. These drugs (for example, antidepressants) should be prescribed as a substitute even in cases where a drug with an antidepressant effect was previously taken, which led to sexual dysfunctions.

**Keywords:** psychotropic drugs, anticonvulsants, side effects, sexual desire, other sexual functions.

На фармацевтичному ринку кількість існуючих лікарських засобів постійно збільшується та сягає десятків тисяч, що дозволяє говорити про «фармацевтичний вибух». З кожним роком їхня кількість збільшується. Проте крім свого основного лікувального ефекту, на який розраховує лікар, виписуючи конкретний засіб, кожен з них має також побічні дії, які слід враховувати.

Е. І. Змущко, Е. С. Белоzerov [76] відзначають, що терапія за допомогою ліків є складним і не до кінця ви-

вченим розділом науки, позаяк поки не існує жодного медикаментозного засобу, що має лише корисну дію. Незважаючи на те, що більшість небажаних ефектів фармакологічних препаратів на організм людини відомі, не всі вони прогнозовані, часто несподівані. Іноді вони настільки інтенсивні, що їхня загроза життю може виявитися більшою, ніж захворювання, з приводу якого вони були призначені. Для того, щоб дізнатися про всі можливі побічні ефекти нового препарату, необхідний досвід його застосування протягом п'яти років.

Побічна дія лікарських засобів може торкнутися різних органів і систем, включаючи статеву. До негативного впливу на статевий потяг, зниження якого фіксують дуже часто [37], можуть, зокрема, призводити деякі групи препаратів.

### Психотропні речовини

**Транквілізатори.** У літературі зустрічаються дані про вплив транквілізаторів на сексуальні функції. J. Butcher [8] повідомляє, що можливий негативний вплив транквілізаторів на статевий потяг при систематичному вживанні у значних дозах, мабуть, не повинен викликати сумніву. Свідченням цього може бути публікація S. K. Khandelwal [36], який зазначає, що навіть при короткостроковому лікуванні двох пацієнтів чоловічої статі транквілізатором лоразепам, що належить до бензодіазепінів, вони повністю втратили лібідо за відсутності інших явних побічних ефектів.

Також повідомляється, що серед побічних ефектів гідазепаму може бути зниження лібідо та/або потенції [28]. Крім цього, наголошується, що транквілізатор алпразолам (ксанакс) [похідне бензодіазепіну] іноді призводить до зниження статевого потягу як у чоловіків, так і у жінок [41].

### Нейролептики (антипсихотичні засоби).

M. F. Denisov [15] повідомляє, що практично всі традиційні нейролептики, включаючи азалефтин та еглоніл, як широкого спектра дії (аміназин, тизерцин, соннапакс та ін.), так і потужні антипсихотики (галоперидол, трифтазин, пімозид та ін.), часто викликають ослаблення чи зникнення генітальних реакцій, рідше обумовлюючи ослаблення лібідо та відсутність оргазму. Наголошується, що несприятливий вплив на сексуальну сферу нейролептиків пов'язаний із викликанням ними підвищенням рівня пролактину [6, 44]. Повідомляється, що поширеність сексуальної дисфункції у чоловіків і жінок, які лікуються нейролептичними засобами, висока, і слід оцінювати внесок гіперпролактинемії та вторинного гіпогонадізму [23]. Проте інші фактори, включаючи психосоціальні аспекти психічної хвороби, а також центральні та периферичні ефекти ліків, можуть бути важливішими в етіології сексуальної дисфункції [72].

Характеризуючи побічний вплив на сексуальну сферу нових нейролептиків (рисполепта, зипрекса), M. F. Denisov [15] зазначає, що вони, не торкаючись бажання і збудження, можуть призводити до порушень еякуляції (затримка, відсутність або болючість) у чоловіків і аноргазмії у жінок.

A. Wieck, P. Haddad [72], обговорюючи цю проблему, повідомляють про визнання того факту, що традиційні нейролептичні ліки у терапевтичних дозах можуть обумовлювати симптоматичну гіперпролактинемію [6]. Значно поширене використання нейролептичних ліків при різних психіатричних розладах, включаючи шизофренію, біполярний розлад, психотичну депресію і тривожні розлади, а також нещодавня поява «пролактин-позбавляючих» атипових антипсихотиків, що не підвищують рівень пролактину, робить своєчасним розгляд цієї проблеми.

Нейролептичні ліки старого покоління підвищують рівень пролактину, який опосередковується блокадою допамінових рецепторів D2 на гіпофізарних лактотрофах (лактотрофи – клітини передньої частки гіпофіза). Одне неконтрольоване дослідження виявило, що кілька тижнів лікування нейролептичними ліками збільшувало середні концентрації пролактину вище за значення, які фіксували до лікування [44]. Цей результат був підтверджений у новіших дослідженнях із залученням і без залучення контрольних груп. Хоча залежність між концентраціями пролактину та добовими дозами звичайних антипсихотиків є ймовірною/можливою, значне збільшення рівня пролактину може відбуватися і при низьких дозах цих препаратів [44, 51].

У разі тривалого лікування з використанням таких препаратів рівні пролактину залишаються вищими за нормальні у більшості випадків. Його концентрація в сироватці крові повертається до нормального рівня протягом 3 тиж після того, як пацієнти припиняють пероральне лікування, але можуть залишатися підвищеними протягом 6 міс після припинення внутрішньом'язових ін'єкцій. Деякі з відносно нових атипових антипсихотиків типу клозапіну, кветіапіну та оланзапіну не впливають на вміст сироваткового пролактину, або цей вплив може бути дуже легким, проте інші можуть обумовлювати тривале підвищення його рівня. Можливо, це відображає відмінності у спорідненості з гіпофізарними рецепторами D2 та регіональну селективність.

Симптоми гіперпролактинемії є результатом прямих ефектів пролактину на органи-мішені чи непрямих ефектів зменшених концентрацій гонадного гормону, вторинних по відношенню до пролактину. Попередні дані наводять на думку, що деякі жінки із шизофренією ще до початку лікування вже мають гіпоестрогенний стан, тому вони можуть бути особливо чутливими до ефектів пролактину [72].

R. T. Segraves [60] зазначає, що новіші антипсихотики набагато рідше викликають сексуальні розлади, ніж нейролептики, які підвищують рівень пролактину [16]. При вживанні клозапіну, оланзапіну та кветіапіну зазначаються нижчі рівні сексуальної дисфункції, ніж при застосуванні звичайних антипсихотиків, які спричиняють підвищення рівня пролактину. Однак в одній статті повідомлялося, що клозапін призводить до розвитку сексуальної дисфункції так само часто, як і галоперидол [27], але інші дослідники повідомили про протилежні результати [11]. При вживанні рисперидону (атиповий нейролептик) відзначається підвищення рівня пролактину [33] та набагато більш висока частота сексуальних розладів, ніж при застосуванні оланзапіну та кветіапіну [46].

D. A. Wirshing та співавтори [73] повідомляють, що новіші нейролептичні ліки викликають менше екстапірамідних розладів, ніж старіші. Однак сумнівно, що це стосується побічних сексуальних ефектів. Автори вивчали сексуальне функціонування 25 пацієнтів чоловічої статі з діагнозом «шизофренія» (DSM-IV), що отримували традиційні та нові антипсихотики. Зіставлення проводили між трьома групами. У 1-й групі хворі приймали клозапін, у 2-й групі – рисперидон, у

3-й об'єднаній групі – галоперидол/флуфеназин. Про послаблення загального сексуального функціонування повідомили пацієнти всіх груп (40–71%). Більшість пацієнтів у 2-й і 3-й групі повідомили про погіршення в одному або більшій кількості аспектів сексуального функціонування.

Дослідження окремих аспектів сексуального функціонування продемонструвало, що погіршення сексуального інтересу було менш поширеним у 1-й групі порівняно із 2-ю групою (0 проти 64%;  $\chi^2(2) = 6,1$ ;  $df = 1$ ;  $p = 0,01$ ) і третьою (0 проти 67%,  $\chi^2(2) = 5,2$ ;  $df = 1$ ;  $p = 0,02$ ). Водночас погіршення в частоті ерекції було більш виражене у чоловіків 2-ї групи порівняно з 1-ю групою (40 проти 93%;  $\chi^2(2) = 6,2$ ;  $df = 1$ ;  $p = 0,01$ ) і 3-ї групи (50 проти 93%;  $\chi^2(2) = 4,8$ ;  $df = 1$ ;  $p = 0,03$ ). Про послаблення задоволення від оргазму та зменшення об'єму еякуляту повідомили набагато менше чоловіків 1-ї групи порівняно з пацієнтами 2-ї групи (20 проти 86%;  $\chi^2(2) = 7,4$ ;  $df = 1$ ;  $p = 0,01$ ).

На підставі проведеного дослідження автори дійшли висновку, що сексуальні побічні ефекти є звичайними/поширеними несприятливими ефектами, пов'язаними як з новішими, так і з традиційними нейролептиками.

S. M. Smith та співавтори [63] для аналізу впливу нейролептиків на статеву сферу оцінили сексуальну дисфункцію у 101 пацієнта, які отримують звичайне лікування нейролептиками (1-а група), у 57 чоловіків «нормального контролю» (2-а група) та у 55 чоловіків контрольної групи, які відвідують клініку сексуальних дисфункцій (3-я група). Результати дослідження продемонстрували, що сексуальна дисфункція була відзначена у 45% пацієнтів 1-ї групи, 17% осіб 2-ї групи та у 61% пацієнтів 3-ї групи. Сексуальна дисфункція у нормопролактинемічних чоловіків була пов'язана з автономними побічними ефектами, але наявність гіперпролактинемії відкинула інші причини сексуальної дисфункції. У жінок гіперпролактинемія була головною причиною сексуальної дисфункції [63].

Водночас слід зазначити, що вплив нейролептиків на сексуальні функції не є настільки однозначним. Річ у тім, що про їхні побічні ефекти часто судять за результатами терапії пацієнтів з вираженими психічними розладами, яким ці ліки призначають досить довго і не в малих дозах. Що ж може статися, коли дозування та експозиція будуть невеликими? У зв'язку з цим слід зазначити, що раніше в аптечну мережу нашої країни надходив нейролептик френолон (Угорщина), використання якого в малих дозах призводило до посилення статевого потягу.

П. Б. Посвянский і Н. Ф. Самтер [54], оцінюючи результати експериментальних досліджень низки авторів щодо впливу нейролептиків на тварин, зробили висновок, що малі дози основних нейролептиків фенотіазинового ряду (особливо піперазинових) справляють стимулювальну дію на статеву діяльність (як на генеративну, так і на сексуальну функцію), а великі, особливо при тривалому застосуванні препаратів, навпаки, пригнічують статеву функцію.

Цитовані автори відзначають, що більшість фахівців розцінює ці явища як результат впливу препаратів

на гіпоталамічні утворення та ретикулярну формацію мозкового стовбура, які чинять то гальмівний, то збуджуючий вплив на нейроендокринну систему. Автор також повідомив про свій клінічний матеріал, що стосується значної кількості хворих (переважно чоловіків), які страждають на різні форми шизофренії та мають різні фази хвороби, включаючи ремісію з дефектом, які тривало лікувалися нейролептиками (переважно аміназином і стелазином) як у стаціонарі, так і в диспансері (підтримувальна терапія).

П. Б. Посвянский і Н. Ф. Самтер продемонстрували зв'язок впливу (стимулювального, гальмівного) нейролептиків на статеву функцію, який залежить від дози препарату та тривалості його застосування. Як зазначають автори, «невеликі дози нейролептиків, зокрема мелерил, стелазин, френолон, певною мірою стимулюють статеву функцію. Це підтверджується і деякими літературними даними (Loeperier, Sing, Witton, Ністрі) та ін.» [54].

На підставі цього автори дійшли висновку, що названі препарати у невеликих дозах зможуть знайти своє застосування у сексологічній практиці. Тривале застосування нейролептиків у відносно великих дозах (звичайних терапевтичних, що застосовуються при лікуванні хворих на шизофренію) у значній кількості хворих спричинює поступове порушення статевої функції (мається на увазі її ослаблення). Основним порушенням, яке фіксувалося ними в цих випадках у хворих на шизофренію, був гіпоактивний статевий потяг [54].

**Антидепресанти.** Зазначається, що у 30–60% пацієнтів, яких лікували антидепресантами, як відомо, розвивається сексуальна дисфункція [38]. Вона може виникати при використанні всіх класів антидепресантів (інгібітори моноаміноксидази, трициклічні антидепресанти, селективні інгібітори зворотного захоплення серотоніну – СІЗЗС, інгібітори зворотного захоплення серотоніну та норадреналіну, а також новіші антидепресанти) у пацієнтів із депресією та різними тривожними розладами [50]. Ці медикаменти здатні пригнічувати сексуальне бажання, збудження (ерекцію та лубрикацію), а також еякуляцію та оргазм. Крім цього, може спостерігатися болісна еякуляція [2, 4, 47, 67].

М. Ф. Denisov [15] повідомляє, що несприятливі впливи на сексуальне функціонування притаманні як антидепресантам першого покоління – трициклічним (наприклад, амітриптилін, меліпрамін) та інгібіторам моноаміноксидази (наприклад, ніаламід), так і антидепресантам другого покоління – СІЗЗС (наприклад, прозак, тразодон). При лікуванні останніми сексуальні розлади у чоловіків і жінок (найчастіше такі, як втрата статевого потягу, аноргазмія та еякуляторні порушення) з'являються навіть частіше, ніж при використанні старих препаратів. Водночас ці ефекти настільки чітко виражені, що антидепресанти другого покоління використовують у сексологічній практиці для лікування передчасної еякуляції.

Аналізуючи проблему побічного впливу антидепресантів на сексуальні функції, А. S. Avedisova [3] зазначає, що в літературі є дані про частішу реєстрацію

таких побічних ефектів у чоловіків порівняно з жінками (J. Angst, 1998). Можливі причини цього автор бачить, зокрема, у більш простому оцінюванні чоловічих сексуальних функцій, більшому інтересі до чоловічої сексуальності, який проявляють практичні лікарі та дослідники, а також різною мірою бажання чоловіків та жінок повідомляти про свої сексуальні проблеми. Автор підкреслює, що для оцінювання побічної дії антидепресантів необхідно мати дані про фонове сексуальне функціонування, неоднозначне в тих самих хворих, які страждають на депресію, що може бути пов'язано з її різною глибиною.

Слід зазначити, що фонове сексуальне функціонування у хворих на депресію залежить не тільки від її глибини, а й від статевої конституції, соматичного статусу, відносин між подружжям/сексуальними партнерами та багатьох інших соціальних та психологічних факторів.

A. S. Avedisova [3] також повідомляє, що негативні побічні ефекти, які зачіпають сексуальну сферу, часто викликають трициклічні антидепресанти (іміпрамін, кломіпрамін), інгібітори моноамінооксидази (фенелзін), СИЗЗС (флуоксетин, сертралін, пароксетин, флувоксамін, циталопрам). Є й інші публікації, що підкреслюють несприятливий вплив трициклічних антидепресантів (іміпраміну, кломіпраміну, амітриптіліну, дезіпраміну) на цю сферу. Йдеться про їхній несприятливий вплив на лібідо [52]. Зазначається, що вони ефективні при лікуванні панічних розладів, але викликають більше побічних ефектів, ніж СИЗЗС.

Про несприятливий вплив кломіпраміну на зазначену сферу повідомляє R. Yassa [74]. Йдеться про трьох чоловіків віком від 50 до 55 років, яких лікували цим препаратом від депресії та обсесивного неврозу. Під час лікування було відзначено розвиток сексуальних розладів у формі ослаблення лібідо та «імпотенції». Ці розлади з'являлися на першому тижні лікування та спостерігалися протягом усього терапевтичного курсу. Після відміни застосування препарату побічні ефекти зникали.

Sidney H. Kennedy та співавтори [35] зіставляють несприятливий вплив на сексуальну функцію різних антидепресантів. Контрольовані дослідження доводять, що від 30% до 50% пацієнтів, які вживають СИЗЗС, відчувають погіршення бажання та оргазму, тоді як бупропіон [10, 12, 32], нефазадон [19] та моклобемід [53] спричиняють значно меншу сексуальну дисфункцію. Великі неконтрольовані дослідження також свідчать, що бупропіон [45] і моклобемід мають менший негативний вплив на сексуальну функцію, ніж СИЗЗС, тоді як венлафаксин посідає проміжне положення в таких ефектах на жінок і зумовлює сексуальні проблеми дещо менш часто, ніж СИЗЗС [34]. Міртазапін також, здається, відносно вільний від сексуальних побічних ефектів. A. S. Avedisova [3] також називає антидепресанти, які рідко викликають сексуальні дисфункції. Серед них нефазодон, моклобемід, міртазапін, бупропіон, ребоксетин та тіанептин.

Подвійні сліпі дослідження продемонстрували, що атипівні антидепресанти нефазадон і бупропіон мають мінімальні сексуальні побічні ефекти [12, 20].

L. A. Labbate та співавтори [39], характеризуючи вплив бупропіону, повідомляють, що він характеризується меншою кількістю повідомлених несприятливих побічних сексуальних ефектів. Вивченню цих ефектів часто заважають психіатрична та соматична патологія, що впливає на статеву функцію. Автори провели дослідження, в якому ефекти бупропіону на суб'єктивне та об'єктивне сексуальне функціонування визначали у здорових чоловіків. Було проведено двотижневе плацебо-контрольоване дослідження. Доза бупропіону становила 300 мг на день. Статеву функцію оцінювали за допомогою анкетного опитування та приладу, що вимірює нічне набухання статевого члена та його жорсткості. При цьому не було виявлено жодних відмінностей між тими пацієнтами, хто отримував бупропіон, і тими, хто його не приймав (повідомлення досліджуваних про їх сексуальну функцію, кількість ерекцій, тривалість ерекцій, жорсткість статевого члена). Також не було виявлено жодних відмінностей у рівні сексуального функціонування між чоловіками, які отримували бупропіон, порівняно з рівнем, який фіксували у них на початок дослідження. На підставі цього автори висловлюють думку, що бупропіон позбавлений несприятливих сексуальних побічних ефектів і не погіршує нічні ерекції здорових людей.

P. S. Masand та співавтори [42] порівняли вплив низьких доз бупропіону пролонгованої дії та плацебо на сексуальну дисфункцію, зумовлену вживанням СИЗЗС. Загалом у дослідженні брали участь 30 чоловіків. Для оцінювання використовували Аризонську шкалу сексуального досвіду (Arizona Sexual Experience Scale). Отримані результати свідчили про відсутність будь-яких суттєвих відмінностей між групами, де отримували бупропіон та плацебо.

B. K. Boyarsky та співавтори [7] повідомляють, що третина пацієнтів з нелікованою депресією мають сексуальні труднощі, що проявляються ослабленням лібідо, еректильною дисфункцією або ретардованою еякуляцією. Сексуальні порушення у них, зокрема, можуть бути посилені за рахунок антидепресивних ліків, що найбільш широко використовуються, і, особливо, СИЗЗС. Автори проаналізували вплив на сексуальну функцію міртазапіну – нетипового антидепресанту з альфа-2 адренергічно антагоністичною та блокуючою рецептори 5-HT<sub>2</sub> та 5-HT<sub>3</sub> активністю. Міртазапін не повинен погіршувати сексуальну функцію, а можливо навіть покращувати її.

Спираючись на теоретичні передумови, авторами було проведено експериментальне вивчення сексуального функціонування депресивних хворих, які отримують антидепресант. Сексуально активні дорослі амбулаторні хворі (18 жінок та 7 чоловіків) з діагнозом великого депресивного епізоду провели 12-тижневе пілотне відкрите дослідження з гнучким дозуванням препарату. Були отримані такі результати. Статевий потяг, збудження/лубрикація та сатисфакція від оргазму відповідно покращилися у 41%, 52% та 48% депресивних жінок. У чоловіків статевий потяг, збудження/ерекція та сатисфакція від оргазму також покращилися у 10%, 23% та 14% відповідно, але ці результати були набагато скромнішими. На підставі проведеного

дослідження автори дійшли висновку, що миртазапін позитивно впливає на статева функціонування як у депресивних жінок, так і у депресивних чоловіків.

A. L. Montejo та співавтори [49] проаналізували поширеність сексуальної дисфункції, пов'язаної із вживанням різних антидепресантів, у мультицентричному проспективному відкритому дослідженні (Іспанська робоча група вивчення сексуальної дисфункції, пов'язаної з прийомом психотропних препаратів). Ця група збирала дані з квітня 1995 року до лютого 2000 року у пацієнтів, у яких до вживання ліків статева функція була нормальною. Ці пацієнти отримували лише антидепресанти або антидепресанти у поєднанні із транквілізаторами-бензодіазепінами.

Одна тисяча двадцять два амбулаторних хворих (610 жінок, 412 чоловіків; середній вік = 39,8±11,3 року) були проінтерв'ювані з використанням Опитувальника сексуальної дисфункції, пов'язаної з вживанням психотропних ліків (Psychotropic-Related Sexual Dysfunction Question), який включає питання щодо лібідю, оргазму, еякуляції, еректильної функції та загального статевого задоволення.

Результати цього дослідження продемонстрували, що загальний відсоток сексуальної дисфункції (коли всі антидепресанти розглядалися загалом) становив 59,1% (604/1022). Існували суттєві/значущі відмінності в частоті даної дисфункції при порівнянні осіб, які отримують різні ліки: флуоксетин – 57,7% (161/279); сертралін – 62,9% (100/159); флувоксамін – 62,3% (48/77); пароксетин – 70,7% (147/208); циталопрам – 72,7% (48/66); венлафаксин – 67,3% (37/55); миртазапін – 24,4% (12/49); нефазадон – 8% (4/50); амінептин – 6,9% (2/29); моклобемід – 3,9% (1/26).

У чоловіків фіксували більш високу частоту сексуальної дисфункції (62,4%), ніж у жінок (56,9%), хоча у жінок її тяжкість була вищою. Приблизно 40% пацієнтів мали низьку толерантність до своєї сексуальної дисфункції. На підставі проведеного дослідження автори дійшли такого висновку: відсоток сексуальної дисфункції високий при застосуванні СИЗЗС і венлафаксину (селективний інгібітор зворотного захоплення серотоніну і норадреналіну) (від 58% до 73%) порівняно з частотою даної дисфункції, яка спостерігається при вживанні блокаторів постсинаптичних рецепторів серотоніну-2 (5-HT<sub>2</sub>) (нефазадон та міртазапін), моклобеміду (інгібітор моноаміноксидази) та амінептину (трициклічний антидепресант).

В іншій статті також зазначається, що чоловіки, які приймають СИЗЗС, повідомляють про більш високу частоту сексуальних побічних ефектів, ніж жінки, які їх вживають. Однак у жінок, здається, розвивається більш тяжка сексуальна дисфункція [26].

Психотропні засоби і, зокрема, антидепресанти можуть впливати на сексуальне функціонування за допомогою чотирьох різних механізмів [24], а саме:

1. Неспецифічні ефекти ЦНС, такі, як седация, які можуть призвести до значного зменшення сексуального інтересу та функціонування.
2. Специфічні ефекти ЦНС, такі, як медикаментозна зміна впливу нейротрансмітера ЦНС, які можуть посилити або послабити певний аспект сек-

суального функціонування. Наприклад, оскільки допамін опосередковує сексуальне збудження в гіпоталамусі, медиаканти, які посилюють допамінергічне функціонування (наприклад L-допа або стимулятори), можуть посилити сексуальне функціонування, тоді як допамінові блокатори, такі, як антипсихотики, могли б послабити сексуальність [5, 64].

3. Периферичні специфічні ефекти препаратів/ліків, що змінюють вплив нейротрансмітерів. Наприклад, зміна α-2-адренергічного тону, який опосередковує вазоконстрикцію і пенільну детумесценцію, може зумовити посилення ерекції або навіть мимовільну/примусову ерекцію (пріапізм). Психотропні засоби із сильними периферичними α-блокуючими можливостями, такі, як тразодон, мабуть, мають високий ступінь ймовірності для виникнення такого феномену).
4. Ефекти ліків, які впливають на рівні вмісту гормонів, що регулюють сексуальне функціонування. Наприклад, блокатори допаміну збільшують вміст пролактину у плазмі, який, ймовірно, зменшує сексуальність у чоловіків.

Зазначається, що, можливо, багато психотропних ліків, включаючи антидепресанти, мають множинні ефекти, які можуть бути внутрішньо суперечливими. Так, антидепресант може посилювати сексуальний інтерес за допомогою еротичних механізмів центральної нервової системи, тоді як зменшення експресії названого інтересу досягається зміною/ураженням периферичного еректильного функціонування. Для кожного медикаменту та у кожній людини кінцевий клінічний результат виражає множинні конкуруючі/паралельні впливи центральних та периферичних ефектів [24].

Також повідомляється, що одним із механізмів побічного впливу антидепресантів на сексуальну сферу можуть бути ензиматичні ефекти, такі, як індукція печінкового метаболізму тестостерону, інгібіція синтезу азотної кислоти, зокрема у статевих органах та ін. [3].

A. S. Avedisova [3] коментує пояснення M. J. Gitlin [24] щодо механізмів побічних ефектів трициклічних антидепресантів на сексуальну сферу, який вважав їх результатом дії цих препаратів на периферичну нервову систему (антихолінергічний ефект призводить до еректильної дисфункції, симпатолітична дія – до затримки еякуляції). Вона зазначає, що дана думка змінилася у зв'язку з початком використання у клінічній практиці СИЗЗС, які негативно впливають на еякуляцію та ерекцію, але позбавлені периферичних ефектів.

M. J. Gitlin [25], обговорюючи питання про вираженість побічного несприятливого впливу антидепресантів на сексуальну сферу, зазначає, що у зв'язку з домінуванням серотонінергічних антидепресантів у лікуванні депресивних розладів індукованих ними сексуальні побічні ефекти позначилися як серйозна клінічна проблема. Ймовірно, що антидепресанти із сильними серотонергічними ефектами – СИЗЗС, кломіпрамін та інгібітори оксидази моноаміну асоціюються з вищими рівнями сексуальних побічних ефектів порівняно з іншими класами анти-



депресантів. Привертають увагу труднощі досягнення оргазму та еякуляції у зв'язку з вживанням цих медикаментів, хоча порушення лібідо, сексуального збудження та ерекції також поширені.

Побічному впливу на сексуальну сферу СІЗЗС присвячено велику кількість публікацій [17, 55, 62]. Так, зазначається, що циталопрам, флувоксамін, пароксетин, флуоксетин, сертралін, окрім інших побічних ефектів, можуть викликати зниження лібідо [71].

Зокрема, наголошується, що антидепресант прозак (міжнародна назва флуоксетин), який належить до названої групи антидепресантів, при лікуванні ним депресивних хворих призводить до «зникнення лібідо та сексуальної дисфункції» [57]. Про несприятливий вплив флуоксетину на сексуальну сферу також повідомляє і R. Ramasubbu [56]. Йдеться про 5 пацієнтів із депресивним розладом, які отримували флуоксетин у звичайних дозах (від 20 мг до 40 мг на добу) та були опитані щодо розвитку у них побічних сексуальних ефектів. У 4-х з них (1-го чоловіка та 3-х жінок) відзначено пов'язане з вживанням цього препарату ослаблення лібідо та оргастичної відповіді, а у чоловіка також частковий розлад ерекції. В однієї жінки виявили посилення сексуального потягу при інтенсивній стимуляції клітора. У всіх пацієнтів сексуальні розлади повністю зникли після двотижневої відміни флуоксетину та включення до терапії моклобеміду. Цей препарат, що приймали хворі у дозі від 300 мг до 600 мг на добу, переносився добре.

Автор вважає, що антидепресивний ефект моклобеміду, який належить до оборотних інгібіторів МАО, був порівняним з таким у флуоксетину, і рекомендують застосування першого з названих препаратів для лікування хворих на депресію, у яких розвиваються сексуальні розлади, зумовлені застосуванням флуоксетину. Зафіксовано дані про зниження лібідо як одне з побічних дій флуоксетину [68].

С. Sundblad та співавтори [66] повідомляють про те, що вони застосовували пароксетин, який є антидепресантом із групи СІЗЗС, у 18 жінок з важким передменструальним синдромом. Лікування проводили безперервно протягом 10 менструальних циклів. При цьому доза препарату була гнучкою (від 5 мг до 30 мг на добу). Також пацієнтки були вільні у виборі режиму застосування препарату (постійного або лише у фазі жовтого тіла). Рівень передменструальної дратівливості, депресивного настрою, посилення апетиту та тривоги були помітно нижчими під час лікування пароксетином, ніж до нього. Сечація, сухість у роті та нудота були поширеними побічними ефектами, але зменшувалися протягом курсу терапії. На протитягу цьому ослаблення лібідо та аноргазмія, про яку повідомили майже 50% хворих, згодом не слабшали. Результати свідчать, що як корисні ефекти, так і побічні сексуальні ефекти СІЗЗС продовжують існувати незмінними щонайменше в 10 наступних циклах лікування, які йдуть один за одним. Також є інші повідомлення про зниження лібідо як одного з побічних впливів пароксетину [69].

Щодо побічних несприятливих впливів СІЗЗС на сексуальну сферу і, зокрема, на статевий потяг існує

й така думка. Так, R. C. Rosen та співавтори [59] серед ефектів, що найчастіше асоціюються з вживанням препаратів цієї групи, називають затриману еякуляцію (збільшення тривалості статевого акту) та відсутність або затримку настання оргазму. Про порушення статевого потягу (лібідо) та сексуального збудження повідомляється також часто, хоча специфічний зв'язок цих розладів із застосуванням СІЗЗС не був «попередньо доведений». Зазначається, що ефекти СІЗЗС на сексуальне функціонування, мабуть, сильно залежать від дози і можуть змінюватися в групі відповідно до механізмів зворотного захоплення серотоніну і допаміну, індукції звільнення пролактину, антихолінергічних ефектів, інгібіції синтетазі окису азота та схильності до акумуляції.

Обговорюючи проблему побічних ефектів цієї групи препаратів, автори відзначають, що їх сексуальні побічні ефекти не повинні розглядатися тільки як негативні. У зв'язку з цим вони вказують на результати деяких досліджень, які продемонстрували, що застосування цих ліків приводить до покращення контролю за тривалістю статевого акту. Слід зазначити, що збільшення тривалості статевого акту як побічний ефект вживання СІЗЗС нерідко використовується для лікування хворих з передчасним сім'явиверженням.

R. T. Segraves [60] зіставляє дані про побічні ефекти СІЗЗС на сексуальні функції чоловіків та жінок. Він зазначає, що спочатку здавалося, що ці ефекти частіше фіксують у чоловіків, ніж у жінок. Однак останні дослідження виявили, що частота названих побічних впливів у обох статей схожа [75, 40].

С. Robb-Nicholson [58] відзначає, що про ускладнення з боку сексуальної сфери при вживанні СІЗЗС повідомляється часто, і відзначає, що у жінок найбільш поширеними симптомами є невдачі у досягненні оргазму та ослаблення лібідо. Через те, що сексуальна насолода є дуже індивідуальною, немає стандартного шляху вирішення/лікування цієї проблеми. Це залежить від жінки, від СІЗЗС, який вона приймає, а також від тяжкості депресивного стану, в якому вона перебуває.

R. T. Segraves [60], характеризуючи негативний вплив СІЗЗС та деяких інших антидепресантів у порівняльному аспекті, посилаючись на публікації інших авторів, повідомляє, що серед СІЗЗС сексуальні побічні ефекти, здається, рідше фіксують при застосуванні цитопламу та флувоксаміну, ніж при вживанні пароксетину, сертраліну та флуоксетину [48, 70]. Також повідомляється, що венлафаксин, який викликає сексуальні проблеми не так часто, як СІЗЗС [34]. Дані щодо того, чи викликає мirtазапін (тетрациклічний антидепресант) сексуальну дисфункцію, суперечливі [9, 18]. Подвійні сліпі дослідження продемонстрували, що нефазадон [20] та бупропіон [12] викликають мінімальні сексуальні побічні ефекти. Деякі дані наводять на думку, що бупропіон може посилювати лібідо у жінок, у яких спостерігають гіпоактивний розлад статевого потягу [61].

A. S. Avedisova [3] наводить дані, що характеризують побічну дію низки антидепресантів (переважно СІЗЗС) на сексуальну сферу (таблиця) [3].

**Порівняльна оцінка частоти різних сексуальних дисфункцій при застосуванні деяких антидепресантів**

Дослідження	Препарат	Зниження сексуального потягу, %	Порушення сексуального збудження / «сексуальна дисфункція», %	Затриманий оргазм чи його відсутність, %	Загальний відсоток сексуальної дисфункції
Montejo та співавтори (1997)	Флуоксетин	48,1	16,2	51,1	
	Пароксетин	57,6	34,1	58,8	
	Флувоксамін	40,5	9,5	57,4	
	Сертралін	45,6	15,8	45,6	
Ashton та співавтори (1997)	Флуоксетин	30,5	10,2	59,3	
	Пароксетин	30	58	65	
	Сертралін	26,1	7	65,2	
	Венлафаксин	40	20	40	
Modell та співавтори (1997)	Флуоксетин				73
	Пароксетин				86
	Сертралін				67
	Бупропіон				14
Argen та співавтори (1998)	Пароксетин	17		32	
	Сертралін	10		20	
Montejo та співавтори (2001)	Флуоксетин	50,2	21,8	49,5	57,7
	Пароксетин	63,9	41,4	63,9	70,7
	Сертралін	54,7	28,9	56,6	62,9
	Флувоксамін	48,1	20,8	54,5	62,3
	Циталопрам	62,1	34,8	63,6	72,7

Вираженість побічних впливів антидепресантів різних груп залежить від дози ліків. У пацієнтів, які отримували менші дози, сексуальні дисфункції розвивалися набагато рідше, ніж у хворих, які перебувають на стаціонарному лікуванні.

Часом може скластися враження, що вживання антидепресантів може спричинити лише пригнічення статевого потягу, проте це не відповідає дійсності, про що вже повідомлялося вище. Низка публікацій присвячена опису побічних ефектів антидепресанту тразадону (належить до класу антагоністів/інгібіторів зворотного захоплення серотоніну) на сексуальну сферу, що за спостереженнями авторів призводило саме до такого результату. Так, G. Sullivan [65] повідомляє про 36-річного чоловіка, який з приводу свого психічного розладу був пролікований тразадоном та літієм, що призвело до посилення у нього статевого потягу. Надалі цей побічний ефект спричинив перевагу вживання тразадону, який хворий продовжував приймати, незважаючи на те, що цей препарат не був для нього особливо ефективним антидепресантом.

Існує також публікація про підвищення сексуального потягу у жінок, які страждають на депресію і отримують тразадон. Так, N. Gartrell [22] повідомляє про трьох жінок, які страждають на депресію, чие лібідо при лікуванні тразадоном у дозі до 150 мг на день посилювалося вище преморбідних рівнів. В одній з цих пацієнток, якій було 26 років, зафіксовано ангедонію, гіперсомнію, надмірне почуття провини та суїцидальні думки. У двох інших пацієнток (34 та 44 років) діагностовано дистимічний розлад. Дві з цих жінок (26 і 34 років) чинили опір припиненню отримання тразадону через його побічну дію, яка посилює статевий потяг.

Однак думка про посилення статевого потягу при вживанні цього антидепресанту не є загальновизна-

ною. Так, K. Jaffe та співавтори [30] при використанні тразадону у низки жінок, які страждають на депресію, не відзначили у них посилення лібідо.

Повідомляється і про можливе підвищення лібідо при застосуванні інших антидепресантів. D. de Leo та G. Magni [13] провели подвійне сліпе контрольоване дослідження для того, щоб оцінити вплив виллоксазину (селективний інгібітор зворотного захоплення норепінефрину) у дозі 200–300 мг на лібідо та сексуальне збудження чоловіків, які страждають на «початкову» депресію. Автори дійшли висновку, що названий препарат чинив виражений розгальмовуючий ефект і повертав пацієнтів до частоти сексуальних відносин, що передували депресії.

**Стабілізатори настрою.** R. T. Segraves [60] повідомляє, що наявні спостереження наводять на думку, що карбонат літію може знижувати лібідо у чоловіків з біполярним розладом [1]. Наголошується і на можливому несприятливому впливі літію на ерекцію [31]. Однак невідомо, як зазначає R. T. Segraves [60], чи можуть стабілізатори настрою негативно впливати на сексуальну сферу жінок. Це пов'язано з тим, що дуже важко відокремити вплив хворобливого циклу від ефекту ліків, оскільки частота сексуальної активності під час маніакальних епізодів посилюється, а під час депресивних – слабшає.

**Антиконвульсанти**

M. F. Denisov [15], посилаючись на літературні дані [14, 21], зазначає, що до ослаблення лібідо та розладів ерекції може призводити використання багатьох антиконвульсантів (наприклад, фенобарбіталу, карбамазепіну, гексамідину). William L. Maurice [43] повідомляє, що карбамазепін, клоназепам, габапентин, фенобарбітал, фенітоїн та примідон викликали сексуальну дисфункцію (включаючи, крім іншого, низьке сексуальне

бажання). Автор зазначає, що картина часто заплутується через появу сексуальних розладів, пов'язаних із самою епілепсією, а також через брак опублікованої інформації з цієї теми.

Сексуальні ефекти, мабуть, пов'язані з індукцією ферментів, а також із змінами рівнів статевих гормонів (за допомогою глобуліну, який зв'язує статеві гормони) і, можливо, нейротрансмітерів. Як відомо, індукція ферменту – це відносно збільшення

швидкості його синтезу у відповідь на появу хімічної сполуки.

Було продемонстровано, що тривала терапія карбамазепіном зменшує вміст нез'язаного тестостерону у плазмі. Передбачається, що останній корелює з рівнем статевого потягу в осіб обох статей, і його зниження є можливим механізмом, за допомогою якого карбамазепін може послаблювати лібідо при довгостроковому застосуванні [29].

### Відомості про автора

**Кочарян Гарнік Суменович** – д-р мед. наук, проф., Харківська медична академія післядипломної освіти, м. Харків; тел.: (095) 259-65-23, (098) 521-61-46. E-mail: [kocharyangs@gmail.com](mailto:kocharyangs@gmail.com)  
ORCID: 0000-0003-3797-5007

### Information about the author

**Kocharyan Garnik S.** – M.D., Ph.D., D.Sc., Professor. Kharkiv Medical Academy of Postgraduate Education, Kharkiv; tel.: (095) 259-65-23, (098) 521-61-46. E-mail: [kocharyangs@gmail.com](mailto:kocharyangs@gmail.com)  
ORCID: 0000-0003-3797-5007

### ПОСИЛАННЯ

- Aizenberg D, Sigler M, Zemishlany Z, Weizman A. Lithium and male sexual function in affective patients. *Clin Neuropsychopharmacol.* 1996;19(6):515-9. doi: 10.1097/00002826-199619060-00005.
- Keller AA, Hamer R, Rosen RC. Serotonin reuptake inhibitor-induced sexual dysfunction and its treatment: a large-scale retrospective study of 596 psychiatric outpatients. *J Sex Marital Ther.* 1997;23(3):165-75. doi: 10.1080/00926239708403922.
- Avedisova AS. Sexual functions and side effects of antidepressants. *Sexol Sexopathol.* 2003;3:5-11.
- Balon R, Yeragani VK, Pohl R, Ramesh C. Sexual dysfunction during antidepressant treatment. *J Clin Psychiatry.* 1993;54(6):209-12.
- Barbeau A. L-dopa therapy in Parkinson's disease: a critical review of nine years' experience. *Can Med Assoc J.* 1969;101(13):59-68.
- Beumont PJV, Gelder MG, Friesen HG, Harris GW, MacKinnon BM, Mandelbrote BM, et al. The effects of phenothiazines on endocrine function. I. Patients with inappropriate lactation and amenorrhea. *Br J Psychiatry.* 1974;121(1):413-9.
- Boyarisky BK, Haque W, Rouleau MR, Hirschfeld RM. Sexual functioning in depressed outpatients taking mirtazapine. *Depress Anxiety.* 1999;9(4):175-9. doi: 10.1002/(sici)1520-6394(1999)9:4<175::aid-da5>3.0.co;2-0.
- Butcher J. ABC of sexual health: female sexual problems I: loss of desire-what about the fun? *BMJ.* 1999;318(7175):41-3.
- Clayton A, Leadbetter R, Bass K, Bolden-Watson C, Donahue R, Jamerson B, et al. Antidepressant-associated sexual dysfunction: risk factors: poster presentation at New Clinical Drug Evaluation Unit; 1999 May 25; Boca Raton. Boca Raton, p. 1.
- Coleman CC, Cunningham LA, Foster VJ, Batey SR, Donahue RM, Houser TL, et al. Sexual dysfunction associated with the treatment of depression: a placebo-controlled comparison of bupropion sustained release and sertraline treatment. *Ann Clin Psychiatry.* 1999;11(4):205-15. doi: 10.1023/a:1022309428886.
- Covington L, Cola P. Clozapine versus haloperidol on serum plasma concentrations. *Sexuality Disability.* 2000;18:41-8.
- Croft H, Settle E Jr, Houser T, Batey SR, Donahue RM, Ascher JA. A placebo-controlled comparison of the antidepressant efficacy and effects on sexual functioning of sustained-release bupropion and sertraline. *Clin Ther.* 1999;21(4):643-58. doi: 10.1016/S0149-2918(00)88317-4.
- De Leo D, Magni G. Does viloxazine really improve sex drive? A double-blind controlled study. *Br J Psychiatry.* 1986;148:597-9. doi: 10.1192/bjp.148.5.597.
- Deckers CL, Hekster YA, Keyser A, Lammers MW, Meinardi H, Renier WO. Adverse effects in epilepsy therapy. Wait and see or go for it? *Acta Neurol Scand.* 1997;95(4):248-52. doi: 10.1111/j.1600-0404.1997.tb00106.x.
- Denisov MF. Diagnosis and treatment of pharmacogenic sexual dysfunctions. *Manual to Sexology.* Petersburg: Peter; 2001, p. 399-411.
- Dickson RA, Seeman MV, Corenblum B. Hormonal side effects in women: typical versus atypical antipsychotic treatment. *J Clin Psychiatry.* 2000;61(3):10-5.
- Dimmock PW, Wyatt KM, Jones PW, O'Brien PM. Efficacy of selective serotonin-reuptake inhibitors in premenstrual syndrome: a systematic review. *Lancet.* 2000 Sep 30;356(9236):1131-6. doi: 10.1016/s0140-6736(00)02754-9.
- Farah A. Relief of SSRI-induced sexual dysfunction with mirtazapine treatment. *J Clin Psychiatry.* 1999;60(4):260-1. doi: 10.4088/jcp.v60n0412a.
- Kiev A, Shrivastava RK, Wisselink PG, Wilcox CS. Nefazodone versus sertraline in outpatients with major depression: focus on efficacy, tolerability, and effects on sexual function and satisfaction. *J Clin Psychiatry.* 1996;57(2):53-62.
- Ferguson JM, Shrivastava RK, Stahl SM, Hartford JT, Borian F, Ieni J, et al. Reemergence of sexual dysfunction in patients with MDD: double-blind comparison of nefazodone and sertraline. *J Clin Psychiatry.* 2001;62(1):24-9. doi: 10.4088/jcp.v62n0106.
- Fossey MD, Hamner MB. Clonazepam-related sexual dysfunction in male veterans with PTSD. *Anxiety.* 1994-1995;1(5):233-6.
- Gartrell N. Increased libido in women receiving trazodone. *Am J Psychiatry.* 1986;143(6):781-2. doi: 10.1176/ajp.143.6.781.
- Ghadirian AM, Chouinard G, Annable L. Sexual dysfunction and plasma prolactin levels in neuroleptic-treated outpatients. *J Nerv Ment Dis.* 1982;170(8):463-7. doi: 10.1097/00005053-198208000-00004.
- Gitlin MJ. Psychotropic medications and their effects on sexual function: diagnosis, biology, and treatment approaches. *J Clin Psychiatry.* 1994;55(9):406-13.
- Gitlin MJ. Effects of depression and antidepressants on sexual functioning. *Bull Menninger Clin.* 1995;59(2):232-48.
- Hensley PL, Nurnberg HG. SSRI sexual dysfunction: a female perspective. *J Sex Marital Ther.* 2002;28(1):143-53. doi: 10.1080/00926230252851267.
- Hummer M, Kemmler G, Kurz M, Kurzthaler I, Oberbauer H, Fleischhacker WW. Sexual disturbances during clozapine and haloperidol treatment for schizophrenia. *Am J Psychiatry.* 1999;156(4):631-3. doi: 10.1176/ajp.156.4.631.
- Electronic Information Visibility Vidal. Hydazepam [Internet]. Electronic information vision; 2013. Available from: [https://www.vidal.ru/drugs/hydazepam\\_27076](https://www.vidal.ru/drugs/hydazepam_27076).
- Isojärvi JI, Repo M, Pakarinen AJ, Lukkarinen O, Myllylä W. Carbamazepine, phenytoin, sex hormones, and sexual function in men with epilepsy. *Epilepsia.* 1995;36(4):366-70. doi: 10.1111/j.1528-1157.1995.tb01011.x.
- Jaffe K, Barnshaw HD, Weingourt R, Kennedy ME. Libido in women receiving trazodone. *Am J Psychiatry.* 1987;144(1):123.
- Kaplan HI, Sadock BJ. *Pocket Handbook of Clinical Psychiatry: 2nd Edition.* Baltimore: Williams&Wilkins; 1996. 397 p.
- Kavoussi RJ, Segraves RT, Hughes AR, Ascher JA, Johnston JA. Double-blind comparison of bupropion sustained release and sertraline in depressed outpatients. *J Clin Psychiatry.* 1997;58(12):532-7. doi: 10.4088/jcp.v58n1204.
- Kearns A, Goff D, Hyaden D, Daniels G. Risperidone associated hyperprolactinemia. *Endocrine Practice.* 2000;6(6):425-9.
- Kennedy SH, Eisfeld BS, Dickens SE, Bacchocchi JR, Bagby RM. Antidepressant-induced sexual dysfunction during treatment with moclobemide, paroxetine, sertraline, and venlafaxine. *J Clin Psychiatry.* 2000;61(4):276-81. doi: 10.4088/jcp.v61n0406.
- Kennedy SH, Lam RW, Cohen NL, Ravindran AV. Medications and Other Biological Treatments. *Canadian J Psychiatry.* 2001;46(5):38-58.
- Khandelwal SK. Complete loss of libido with short-term use of lorazepam. *Am J Psychiatry.* 1988;145(10):1313-4. doi: 10.1176/ajp.145.10.1313b.
- Kocharyan GS. Prevalence of diminished libido and hypoactive sexual desire disorder. *Health Man.* 2021;4(79):72-8. doi: 10.30841/2307-5090.4.2021.252399.
- Kristensen E. Sexual side effects

- of treatment with psychopharmaceuticals. *Ugeskr Laeger (Denmark)*. 2002;164(41):4753-6.
39. Labbate LA, Brodrick PS, Nelson RP, Lydiard RB, Arana GW. Effects of bupropion sustained-release on sexual functioning and nocturnal erections in healthy men. *J Clin Psychopharmacol*. 2001;21(1):99-103. doi: 10.1097/00004714-200102000-00018.
40. Labbate LA, Grimes J, Hines A, Oleshansky MA, Arana G. Sexual dysfunction induced by serotonin reuptake antidepressants. *J Sex Marital Ther*. 1998;24(1):3-12.
41. Lydiard RB, Howell EF, Loraia MT, Balender JC. Sexual side effects of Alprazolam. *Am J Psychiatry*. 1987;144(2):254-5. doi: 10.1176/ajp.144.2.254b.
42. Masand PS, Ashton AK, Gupta S, Frank B. Sustained-release bupropion for selective serotonin reuptake inhibitor-induced sexual dysfunction: a randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group study. *Am J Psychiatry*. 2001;158(5):805-7. doi: 10.1176/appi.ajp.158.5.805.
43. Maurice WL. Male Hypoactive Sexual Desire Disorder. *Handbook of Sexual Dysfunction* (Eds. R. Balon, R. Taylor Segraves). Boca Raton: Taylor & Francis Group; 2005, p. 67-109.
44. Meltzer HY, Fang VS. The effect of neuroleptics on serum prolactin in schizophrenic patients. *Arch Gen Psychiatry*. 1976;33(3):279-86. doi: 10.1001/archpsyc.1976.01770030003001.
45. Modell JG, Katholi CR, Modell JD, DePalma RL. Comparative sexual side effects of bupropion, fluoxetine, paroxetine, and sertraline. *Clin Pharmacol Ther*. 1997;61(4):476-87. doi: 10.1016/S0009-9236(97)90198-3.
46. Montejo A, Llorca G. New antipsychotic induced sexual dysfunction: comparative incidence with risperidone and olanzapine using a questionnaire. *American Psychiatric Association: New Research*; 1998, p. 152-3.
47. Montejo A, Llorca G, Izquierdo JA, Ledesma A, Bousoño M, Calcedo A, et al. [Sexual dysfunction secondary to SSRIs. A comparative analysis in 308 patients]. *Actas Luso Esp Neurol Psiquiatr Cienc Afines*. 1996;24(6):311-21.
48. Montejo-González AL, Llorca G, Izquierdo JA, Ledesma A, Bousoño M, Calcedo A, et al. SSRI-induced sexual dysfunction: fluoxetine, paroxetine, sertraline, and fluvoxamine in a prospective, multicenter, and descriptive clinical study of 344 patients. *J Sex Marital Ther*. 1997;23(3):176-94. doi: 10.1080/00926239708403923.
49. Montejo AL, Llorca G, Izquierdo JA, Rico-Villademoros F. Incidence of sexual dysfunction associated with antidepressant agents: a prospective multicenter study of 1022 outpatients. *Spanish Working Group for the Study of Psychotropic-Related Sexual Dysfunction*. *J Clin Psychiatry*. 2001;62(3):10-21.
50. Montgomery SA, Baldwin DS, Riley A. Antidepressant medications: a review of the evidence for drug-induced sexual dysfunction. *J Affect Disord*. 2002;69(1-3):119-40. doi: 10.1016/s0165-0327(01)00313-5.
51. Nishikawa T, Tsuda A, Tanaka M, Koga I, Uchida Y. Prophylactic effects of neuroleptics in symptom-free schizophrenics: roles of dopaminergic and noradrenergic blockers. *Biol Psychiatry*. 1985;20(11):1161-6. doi: 10.1016/0006-3223(85)90174-x.
52. Panic: worry in the extreme. *Harv Womens Health Watch*. 2000;7(12):4-5.
53. Philipp M, Kohnen R, Benkert O. A comparison study of moclobemide and doxepin in major depression with special reference to effects on sexual dysfunction. *Int Clin Psychopharmacol*. 1993;7(3-4):149-53. doi: 10.1097/00004850-199300730-00005.
54. Posvyansky PB, Sumter NF. To the question of the side effects of neuroleptics (mainly phenothiazine series) on sexual function in psychiatric practice. *Actual issues of sexopathology*. Moscow: Moscow Research Institute of Psychiatry; 1967, p. 369-74.
55. Preboth M. Clinical Briefs. *Am Family Physician*. 2001;63(8):1639-42.
56. Ramasubbu R. Switching to moclobemide to reverse fluoxetine-induced sexual dysfunction in patients with depression. *J Psychiatry Neurosci*. 1999;24(1):45-50.
57. Research Studies at Harvard. *Harv Health Lett*. 2000;25(6):4-5.
58. Robb-Nicholson C. *Harvard Women's Health Watch*. 2001;8(6):7.
59. Rosen RC, Lane RM, Menza M. Effects of SSRIs on sexual function: a critical review. *J Clin Psychopharmacol*. 1999;19(1):67-85. doi: 10.1097/00004714-199902000-00013.
60. Segraves RT. Female Sexual Disorders: Psychiatric Aspects. *Can J Psychiatry*. 2002;47(5):419-25. doi: 10.1177/070674370204700502.
61. Segraves RT, Croft H, Kavoussi R, Ascher JA, Batey SR, Foster VJ, et al. Bupropion sustained release (SR) for the treatment of hypoactive sexual desire disorder (HSDD) in nondepressed women. *J Sex Marital Ther*. 2001;27(3):303-16. doi: 10.1080/009262301750257155.
62. Shen WW, Hsu JH. Female sexual side effects associated with selected serotonin reuptake inhibitors: a descriptive clinical study of 33 patients. *Int J Psychiatry Med*. 1995;25(3):239-48. doi: 10.2190/N6C0-DWX2-G4EA-7688.
63. Smith SM, O'Keane V, Murray R. Sexual dysfunction in patients taking conventional antipsychotic medication. *Br J Psychiatry*. 2002;181:49-55. doi: 10.1192/bjp.181.1.49.
64. Sullivan G, Lukoff D. Sexual side effects of antipsychotic medication: evaluation and interventions. *Hosp Community Psychiatry*. 1990;41(11):1238-41. doi: 10.1176/ps.41.11.1238.
65. Sullivan, Greer. Increased libido with trazodone. *American Journal of Psychiatry*. 1987;144(7):967.
66. Sundblad C, Wikander I, Andersch B, Eriksson E. A naturalistic study of paroxetine in premenstrual syndrome: efficacy and side-effects during ten cycles of treatment. *Eur Neuropsychopharmacol*. 1997;7(3):201-6. doi: 10.1016/s0924-977x(97)00404-5.
67. Thase ME, Nofringer E, Reynolds CF, et al. Effect of antidepressant treatment on sexual function in depressed men. *Psychopharmacol Bull*. 1994;30:83.
68. Treating hot flashes with drugs: an update. *Harvard Women's Health Watch*. 2002;9(12):6.
69. Treating hot flashes with drugs. *Harv Womens Health Watch*. 2000;7(12):7.
70. Waldinger MD, Hengeveld MW, Zwinderman AH, Olivier B. Effect of SSRI antidepressants on ejaculation: a double-blind, randomized, placebo-controlled study with fluoxetine, fluvoxamine, paroxetine, and sertraline. *J Clin Psychopharmacol*. 1998;18(4):274-81. doi: 10.1097/00004714-199808000-00004.
71. When Anxiety is Overwhelming. *Harvard Women's Health Watch*. 2002;9(7):4-6.
72. Bostwick JR, Guthrie SK, Ellingrod VL. Antipsychotic-induced hyperprolactinemia. *Pharmacotherapy*. 2009;29(1):64-73. doi: 10.1592/phco.29.1.64.
73. Wirshing DA, Pierre JM, Marder SR, Saunders CS, Wirshing WC. Sexual side effects of novel antipsychotic medications. *Schizophr Res*. 2002;56(1-2):25-30. doi: 10.1016/s0920-9964(01)00271-7.
74. Yassa R. Sexual disorders in the course of clomipramine treatment: a report of three cases. *Can J Psychiatry*. 1982;27(2):148-9. doi: 10.1177/070674378202700211.
75. Zajecka J, Mitchell S, Fawcett J. Treatment-emergent changes in sexual function with selective serotonin reuptake inhibitors as measured with the Rush Sexual Inventory. *Psychopharmacol Bull*. 1997;33(4):755-60.
76. Zmushko EI, Belozero ES. Medical complications. *St. Petersburg: Peter*; 2001. 448 p.

*Стаття надійшла до редакції 30.11.2022. – Дата першого рішення 06.12.2022. – Стаття подана до друку 11.01.2023*

# Гіперактивний сечовий міхур у чоловіків: сучасні рекомендації та практичні підходи до діагностики та лікування

**В. І. Зайцев**

Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці

Проведено аналіз сучасних рекомендацій Європейської асоціації урологів (ЕАУ) щодо діагностики та варіантів лікування гіперактивного сечового міхура (ГСМ) у чоловіків з урахуванням реальної практики.

У статті обговорюються загальні принципи діагностики та лікування ненейрогенних розладів сечовипускання (НРС) у випадку, коли переважною клінікою є імперативні позиви до сечовипускання (ургентність), полакіурія, ніктурія, які можуть поєднуватись із нетриманням сечі – скаргами, типовими для ГСМ. Підходи до лікування таких пацієнтів на сьогодні чітко не визначені, ефективність лікування не завжди задовольняє як лікарів, так і пацієнтів. Зазначається, що останніми роками лікарі отримали зовсім нові варіанти лікування цього захворювання у чоловіків. На додачу до адреноблокаторів (АБ) та холінолітиків (ХЛ) додалися інгібітори фосфодієстерази-5 (ІФДЕ) та бета-3 адrenomіметики (БАМ), які продемонстрували свою ефективність та безпечність не тільки у жінок, а й у чоловіків. Крім того, в рекомендаціях з'явилися нові варіанти комбінованого лікування – окрім АБ+ХЛ можливо поєднання АБ+ІФДЕ та ХЛ+БАМ.

У статті розглянуті різні групи рекомендованих для лікування ГСМ препаратів та їх комбінацій, зазначені особливості їх використання та можливі сторонні ефекти, особливо ризики виникнення затримки сечі у чоловіків з інфравезикальною обструкцією. Наголошується на тому, що сьогодні ЕАУ рекомендує використовувати ХЛ у чоловіків із помірними та тяжкими НРС, у яких переважно спостерігаються симптоми накопичення при залишковій сечі не більше 150 мл. Рекомендовано через тиждень прийому ХЛ визначити у пацієнта залишковим об'єм сечі.

Обговорено практичні моменти вибору категорії пацієнтів, які підлягають лікуванню препаратами чи їх комбінаціями з урахуванням можливих сторонніх ефектів кожного з варіантів лікування.

**Ключові слова:** ненейрогенні розлади сечовипускання, гіперактивний сечовий міхур, лікування.

## Hyperactive bladder in men: modern recommendations and practical approaches to diagnosis and treatment

**V. I. Zaitsev**

An analysis of modern recommendations of the European Association of Urologists (EAU) regarding diagnosis and treatment options for overactive bladder (OAB) in men was carried out, taking into account real practice.

The article discusses the general principles of diagnosis and treatment of non-neurogenic male lower urinary tract symptoms (LUTS) in the case where the predominant clinical features are urgency, pollakiuria, nocturia, which can be combined with urinary incontinence - complaints typical of GSM. Approaches to the treatment of such patients are still not clearly defined, and the effectiveness of treatment does not always satisfy both doctors and patients. It is indicated that in recent years, doctors have received completely new treatment options for this disease in men. In addition to adreno blockers (AB) and cholinolytics (HL), phosphodiesterase-5 inhibitors (IPDE) and beta-3 adrenomimetics (BAM) were added, which showed their effectiveness and safety not only in women, but also in men. In addition, new options for combined treatment appeared in the recommendations - in addition to AB+HL, a combination of AB+IPDE and HL+BAM is possible.

The article discusses various groups of drugs and their combinations recommended for the treatment of LUTS, the specifics of their use and possible side effects, especially the risks of urinary retention in men with infravesical obstruction. It is emphasized that the EAU currently recommends the use of HL in men with moderate and severe LUTS, who mainly have symptoms of accumulation with a residual urine of no more than 150 ml. It is recommended to determine the patient's residual urine after a week of taking HL. The practical aspects of choosing the category of patients to be treated with certain drugs (or their combinations) are discussed, taking into account the possible side effects of each of the treatment options.

**Keywords:** non-neurogenic male lower urinary tract symptoms, overactive bladder, treatment.

Дизуричні розлади у чоловіків здавна приваблюють увагу урологів, враховуючи їх поширеність, поліетіологічність виникнення та різноманітність варіантів терапії – від спостереження до оперативного лікування. Сьогодні Європейська асоціація урологів (ЕАУ) виділяє окремо синдром гіперактивного сечового міхура (ГСМ) у жінок, а у чоловіків схожа картина стосується варіанту ненейрогенних розладів сечовипускан-

ня (НРС) при переважанні симптомів накопичення (імперативні поклики, полакіурія, ніктурія тощо) [1]. Саме ці симптоми традиційно є головною ознакою ГСМ і лікування цієї групи чоловіків.

Якщо лікування чоловіків з обструктивними симптомами достатньо зрозуміло (застосовують різноманітні оперативні методи), то при переважанні симптомів накопичення (за типом ГСМ) лікування значно менш

ефективне і дискусійне. Загалом ГСМ є важливою соціальною та медичною проблемою, яка донедавна практично не висвітлювалась офіційною медициною, хоча стосувалась значної частини населення. Цій проблемі приділялась непропорційно мала увага, що було обумовлено як власне медичними причинами (адже захворювання не приводить до смертельних випадків, рідко – до інвалідності), так і психологічними проблемами відповідної категорії пацієнтів (відчуття незручності, сорому, яке сприяє замовчуванню захворювання).

Відсутність адекватної інформації як у пресі, так і в медичних джерелах призвела також до того, що більшість лікарів, на жаль, досі не можуть адекватно діагностувати та пролікувати ГСМ, особливо у чоловіків.

Слід зазначити, що проблему ГСМ почали обговорювати тільки останні 10–15 років, що викликано не в останню чергу значними успіхами медицини у способах лікування цього захворювання. По-перше, це пов'язано з кращим розумінням особливостей появи та перебігу ГСМ. По-друге, накопичений досвід практичного використання М-холінолітичних препаратів (які були першими дієвими ліками проти цього захворювання) та поява нових варіантів медикаментозного лікування сприяли розширенню наших можливостей терапії ГСМ не тільки у жінок, а й у чоловіків. Важливим кроком також було запровадження нового покоління М-холінолітичних препаратів (ХЛ) зі значно покращеним співвідношенням ефективності/толерантності, а також зовсім нових класів препаратів, які ефективні при даних розладах.

Протягом багатьох десятиліть поява дизурії у чоловіків пояснювалась захворюваннями простати – або запальних, або новоутворень, насамперед доброякісною гіперплазією (ДГПЗ) та інфравезикальною обструкцією, проте все більше досліджень доводять, що НРС часто не пов'язані з передміхуровою залозою [2–4]. Це привело до появи терміну «симптоми з боку нижніх сечових шляхів» та до значної трансформації протоколів лікування ДГПЗ, де тепер на перший план виходить лікування саме означених симптомів, а не тільки самої простати, як це було раніше. Натепер доведено, що НРС часто можуть бути пов'язані з іншою патологією, зокрема неврологічною [5, 6].

Важливість проблеми ГСМ стала зрозуміла тільки після масштабних соціологічних досліджень, які були проведені серед різних популяційних груп (таблиця).

Проте це дослідження зіткнулось із несподіваною проблемою відсутності реальних інструментів для його проведення – адже жодних спеціалізованих анкет чи опитувальників для пацієнтів із ГСМ не існувало. Вимоги часу примусили їх створити, завдяки чому вдалось реально оцінити не тільки поширеність таких дисфункцій та їх вид, а й також різні аспекти порушення якості життя – соціальної, сімейної, фізичної та інших складових. З'ясувалось, що за допомогою адекватних опитувальників стало можливим стверджувати, що всі ці аспекти життя значно порушуються при проявах ГСМ. Були також виявлені певні важливі особливості ГСМ, до яких належать [8–10]:

- У загальній популяції серед людей віком старше 40 років поширеність ГСМ становить від 12% до 22% і зростає з віком, сягаючи 31–42% в осіб віком старше 75 років.
- Рівень інформованості не тільки пацієнтів, а й

### Поширеність ГСМ EPIC study (14 666 пацієнтів) у 4 країнах Європи [7], %

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

лікарів щодо методів лікування цього захворювання значно нижче необхідного, у зв'язку з чим пацієнти після звернення до лікаря часто не одержують адекватного лікування.

- Симптоми з боку нижніх сечових шляхів (насамперед ГСМ) є незалежним фактором появи сексуальної дисфункції (причому не тільки у чоловіків, а й у жінок).
- ГСМ не повинен сприйматись як звичайний процес старіння.
- ГСМ не становить життєвої загрози, але має значний вплив на повсякденне життя пацієнта. Водночас дослідження продемонстрували, що чоловіки з помірними та важкими НПС можуть мати підвищений ризик серйозних побічних серцевих подій.

Один з головних міфів щодо ГСМ, який досі превалює в уявленнях багатьох лікарів, полягає в тому, що нібито основну частину хворих становлять жінки. Однак епідеміологічні дослідження довели, що серед приблизно 22 млн людей у 6 Європейських країнах, які мають симптоми ГСМ, перевага жінок досить незначна – 13% проти 11% чоловіків [7]. Такий стереотип пов'язаний насамперед з тим, що жінки звертаються по медичну допомогу частіше у зв'язку з виникненням нетримання сечі, а також тому, що у чоловіків цей діагноз встановлюють вкрай рідко, а ознаки ГСМ приписують зазвичай захворюванням простати. Проте наукових даних для цього припущення немає, а результати досліджень пацієнтів із ГСМ продемонстрували, що вік, але не стать, впливає на невідкладність, частоту або нетримання сечі [10].

Симптомокомплекс ГСМ характеризується скаргами [2]:

**Імперативні позиви до сечовипускання (ургентність)** – раптовий позив до сечовипускання, який неможливо відкласти (інакше виникне самовільне виділення сечі, так зване неутримання сечі) – вважається головним та обов'язковим у діагностиці ГСМ.

**Нетримання сечі (НС)** – будь-яке мимовільне виділення сечі.

**Полакіурія** – значне збільшення частоти сечовипускань в день понад 8 разів.

**Ніктурія (ноктурія)** – сечовипускання більше одного разу вночі.

Якщо у чоловіка є ці ознаки, то незалежно від існування патології простати, у нього можна виставляти діагноз «гіперактивний сечовий міхур» (паралельно в разі потреби, приміром, з діагнозом гіперплазії простати чи простатиту) з відповідними висновками щодо лікування. Слід відзначити, що у реальній практиці не завжди на момент огляду присутня ургентність, тому завдання лікаря – ретельно розпитати пацієнта щодо проявів дизурії. Водночас ми вважаємо, що за наявності вираженої дизурії у чоловіків при зменшеній ємності сечового міхура навіть без ургентності (яка є ключовою для діагностики ГСМ), загальні підходи до її лікування повинні відповідати принципам лікування ГСМ.

У такій ситуації саме зменшення ємності сечового міхура є ключем для вибору тактики лікування. Для визначення цього використовується заповнення пацієнтом протягом 48 год чи 72 год добового графіку сечовипускання, в якому відзначається час сечовипускання та об'єм сечі. Крім того, пацієнт має позначати появу дизуричних проявів (імперативних покликів, нетримання сечі, болю тощо). Вважаємо, що цей простий тест, який наявний в усіх рекомендаціях (та досі значно недооцінений в Україні) та не вимагає жодних фінансових витрат, слід застосовувати у всіх таких пацієнтів. Дослідження та власний досвід довели, що такий графік значно більш об'єктивний, ніж просто опитування хворого.

Основні моменти, які оцінюють під час тесту [1]:

- Частота сечовипускання за добу, яка оцінюється як в абсолютному вимірюванні (кількість за день та вночі), так і у співставленні зі скаргами пацієнта. Патологією вважається кількість сечовипускань за добу більше 7.
- Діурез за добу дозволяє об'єктивно визначити кількість сечі (в нормі не більше 2 л) та співвідношення денного та нічного діурезу. Сьогодні нічна поліурія визначається як надмірне утворення сечі під час сну, коли нічне виділення сечі перевищує 20% 24-годинного виділення сечі у молодих або 33% виділення сечі у людей старше 65 [5]. Порушення цих показників можуть спостерігатись при гормональних розладах (наприклад, цукровий діабет), нирковій чи застійній серцевій недостатності, вживанні діуретиків.
- Середній об'єм сечовипускання в нормі повинен бути більше 200 мл. Визначається шляхом поділу добового діурезу на кількість сечовипускань. Для ГСМ типовим є середній об'єм сечовипускання менше 200 мл та наявність сечовипускань протягом доби з об'ємом менше 100 мл.

Для ГСМ типовим є відсутність значних змін при інших обстеженнях, які слід провести чоловікам із НРС. До них насамперед належать визначення залишкової сечі, виключення інфекції сечових шляхів, каменів та пухлин. Обов'язковим є обстеження простати, за потреби – уродинаміка та додаткові обстеження. Необхідним є також виключення інших причин НРС – неврологічних, медикаментозних, певних харчових звичок (як вживання продуктів з кофеїном, алкоголю або пиття рідини перед сном) [1].

Лікування чоловіків із симптомами ГСМ слід починати з корекції способу життя, який може значно впливати на дизурію (на що в реальній практиці часто не приділяють увагу). До головних рекомендацій належить [1]:

- зменшення споживання рідини в певний час, спрямоване на зменшення частоти сечовипускання (наприклад, увечері або перед виходом в громадські місця);
- зменшення споживання кофеїну чи алкоголю;
- використання техніки розслаблення та подвійного сечовипускання;
- тренування сечового міхура – відтермінування сечовипускання при позивах для збільшення ємності сечового міхура та часу між сечовипусканнями;
- корекція вживання медикаментів чи заміна препаратів на інші, що мають менший вплив на сечовиділення (ці рекомендації стосуються особливо діуретиків);
- лікування закрепів.

Власна практика демонструє, що більше половини пацієнтів мають щонайменше один із перелічених факторів, що спричинює розвиток НРС, його корекція дає додатковий ефект при лікуванні. Головна практична проблема – приділити додаткові пару хвилин та розпитати пацієнта про ці фактори.

Першими препаратами для медикаментозного лікування порушень функції сечового міхура у чоловіків були аденоблокатори. Використання аденоблокаторів, без сумніву, спричинило серйозну революцію у методах лікування ДГПЗ, саме завдяки цьому стала значно зменшуватись частка оперативних втручань у цих пацієнтів. Їх ефективність доведена множинними дослідженнями та роками практики. Хоча урологи отримали потужний інструмент консервативного лікування дизурії, але практика засвідчила, що не всі пацієнти з дизурією були задоволені ефектом лікування і час вимагав розширення наших можливостей допомоги таким хворим.

Поява ХЛ, які позиціонувались насамперед як «жіночі» препарати, значно збільшила можливість лікування ургентності та частого сечовипускання і сьогодні вони широко використовуються і у чоловіків. Ефективність ХЛ проявляється тільки під час вживання, по закінченню курсу лікування ефект достатньо швидко зникає. Хоча власний досвід демонструє, що у достатньо великої частини пацієнтів (зазвичай це молоді жінки) вживання якісних холінолітиків протягом щонайменше 3 міс приводить до відсутності рецидиву дизурії або вона проявляється значно у меншій активності і не потребує подальшого лікування.

Лікування ХЛ необхідно проводити тривалий час (не менше 3–6 міс), адже на відміну від АБ їх ефект поступово посилюється протягом перших 3 міс лікування (хоча близько 80% ефекту по всім основним симптомам спостерігалось вже після 4 тиж лікування), про що пацієнт повинен бути проінформований. У більшості досліджень ХЛ при НРС бал IPSS зменшився майже наполовину, епізоди ургентності – на 57%, нетримання сечі – на 78%.

Результати більшості досліджень ХЛ свідчать, що вони не сприяють появі гострої затримки сечі, проте є незначне збільшення залишкової сечі у чоловіків: фе-

зотеродин 8 мг +20,2 мл, у дозі 4 мг +9,6 мл. Частота затримки сечі у чоловіків без обструкції була подібною до плацебо для толтеродину (0–1,3% проти 0–1,4%), як і для фезотеродину 4 мг. Певні симптоми погіршення сечовипускання можуть з'явитися протягом перших двох тижнів лікування і переважно у чоловіків старше 65 років [11, 12].

У частини пацієнтів більш ефективною буде терапія АБ+ХЛ, яка вивчається достатньо давно. Вона рекомендована при симптомах накопичення, особливо більш тривалих, які не зменшуються при використанні АБ, та при малому об'ємі простати [13, 14]. Результати низки досліджень демонструють, що така комбінована терапія була пов'язана із значним покращенням симптомів ГСМ, IPSS та індексу якості життя порівняно з монотерапією тамсулозином [15]. Практика свідчить, що ще одним позитивним моментом комбінації АБ+ХЛ є значне зменшення ризику виникнення затримки сечі (особливо у пацієнтів із ДГПЗ). Крім того, з практичної точки зору (що підтверджується низкою досліджень) рекомендовано лікування чоловіків із симптомами ГСМ починати одразу з комбінації АБ+ХЛ, не втрачаючи час на монотерапію АБ, яка у таких хворих не дуже ефективна [1].

Враховуючи зазначене, ЄАУ рекомендує використовувати ХЛ у чоловіків із помірними та тяжкими НРС, у яких переважно спостерігаються симптоми накопичення при залишковій сечі не більше 150 мл [1]. З нашого досвіду рекомендуємо через тиждень вживання ХЛ визначити пацієнту обсяг залишкової сечі.

Іншою рекомендованою групою препаратів для лікування ГСМ є бета-3 адреноміметики (БАМ). Бета-адренорецептори детрузора відповідають за його розслаблення, хоча механізм дії БАМ до кінця не з'ясований [16]. БАМ мірабегрон показав свою ефективність при ГСМ в багатьох дослідженнях. Важливим є те, що він може бути результативним при неефективності ХЛ, хоча це досліджувалось знову-таки переважно в популяції жінок [17].

Враховуючи різний механізм дії препаратів, у пацієнтів із резистентними симптомами ГСМ рекомендовано використовувати комбінацію мірабегрону та соліфенацину, ефективність та безпечність якої була продемонстрована у декількох дослідженнях [18, 19]. Наприклад, у великому дослідженні на понад 1000 пацієнтів, з яких приблизно 30% були чоловіками, комбінована терапія була пов'язана зі статистично значущим покращенням результатів лікування пацієнтів і якості життя, порівняно із соліфенацином 5 мг і плацебо; однак автори не аналізували вплив на чоловіків і жінок [20]. Найпоширенішими побічними явищами, пов'язаними з лікуванням, у групах мірабе-

грону були гіпертензія, інфекції, головний біль і назофарингіт [21, 22].

Сьогодні на фармацевтичному ринку з'явився ще одна БАД – вібегрон, який продемонстрував у дослідженні ІІІ фази статистично значуще зниження частоти сечовипускань, епізодів невідкладних позивів і невідкладних позивів [23].

Принципово іншим відносно новим варіантом лікування ГСМ є використання інгібіторів фосфодіестерази 5-го типу (ІФДЕ). Вони знижують тунус гладкої мускулатури детрузора, передміхурової залози та сечівника, а також можуть змінювати рефлексорні шляхи в спинному мозку та нейротрансмісію в сечівнику, передміхуровій залозі та сечовому міхурі [24]. Хоча були проведені клінічні випробування декількох ІФДЕ, лише тадалафіл (5 мг один раз на день) ліцензований для лікування НРС у чоловіків.

Нещодавній огляд існуючих досліджень ІФДЕ порівняно з плацебо та іншими стандартними препаратами ( $\alpha$ 1-блокаторами та 5-ARI) у чоловіків із НРС продемонстрував невелике зниження IPSS на рівні з АБ, однак це не вплинуло на швидкість сечовипускання [25]. Додатковий аналіз засвідчив, що молоді чоловіки з низьким індексом маси тіла та більш важкими НРС отримують найбільшу користь від лікування ІФДЕ [26]. Безумовним позитивним моментом ІФДЕ є стимуляція еректильної функції, порушення якої часто супроводжують чоловіків старшого віку і корелюють із ступенем вираженості дизурії.

Цікавими є декілька досліджень використання для лікування ГСМ нової комбінації АБ та ІФДЕ, яка продемонструвала перевагу перед одними АБ у покращенні частоти сечовипускань, IPSS та  $Q_{max}$ . Головними побічними ефектами були припливи, гастроезофагальний рефлюкс, головний біль та диспепсія [27, 28].

## ВИСНОВКИ

Отже, проблема гіперактивного сечового міхура у чоловіків залишається актуальною, як і проблеми його адекватної діагностики. Останніми роками урологи отримали зовсім нові варіанти лікування цього захворювання у чоловіків. До добре знайомих адреноблокаторів та холінолітиків додалися інгібітори фосфодіестерази-5 та бета-3 адреноміметики, які продемонстрували свою ефективність та безпечність не тільки у жінок, а й у чоловіків.

Водночас у рекомендаціях з'явилися нові варіанти комбінованого лікування – окрім АБ+ХЛ можливо поєднання АБ+ІФДЕ та ХЛ+БАМ. Важливим практичним моментом є розуміння тієї категорії пацієнтів, які підлягають лікуванню тими чи іншими препаратами (чи комбінаціями) з урахуванням можливих сторонніх ефектів кожного з варіантів лікування.

## Інформація про автора

**Зайцев Валерій Іванович** – д-р мед. наук, проф., кафедра урології та нейрохірургії Буковинського державного медичного університету, м. Чернівці. *E-mail: vzytsev@meta.ua*  
ORCID: 0000-0001-6847-1835

## Information about the author

**Zaitsev Valery I.** – MD, PhD, Professor, Department of Urology and Neurosurgery of Bukovinian State Medical University, Chernivtsi. *E-mail: vzytsev@meta.ua*  
ORCID: 0000-0001-6847-1835



## ПОСИЛАННЯ

1. European Association of Urology. EAU Guidelines. Edn. presented at the EAU Annual Congress Milan March 2023 [Internet]. Arnhem: EAU Guidelines Office; 2023. Available from: <https://eaucongress.uroweb.org/info-centre/>.
2. Abrams P, Cardozo L, Fall M, Griffiths D, Rosier P, Ulmsten U, et al. The standardisation of terminology in lower urinary tract function: report from the standardisation sub-committee of the International Continence Society. *Urology*. 2003;61(1):37-49. doi: 10.1016/s0090-4295(02)02243-4.
3. Chapple C, Abrams P, editors. *Male Lower Urinary Tract Symptoms (LUTS): An International Consultation on LUTS*. Montreal: Société Internationale d'Urologie (SIU); 2012. 590 p.
4. Chapple CR, Wein AJ, Abrams P, Dmochowski RR, Giuliano F, Kaplan SA, et al. Lower urinary tract symptoms revisited: a broader clinical perspective. *Eur Urol*. 2008;54(3):563-9. doi: 10.1016/j.eururo.2008.03.109.
5. Ficarra V, Rossanese M, Zazzara M, Giannarini G, Abbinante M, Bartoletti R, et al. The role of inflammation in lower urinary tract symptoms (LUTS) due to benign prostatic hyperplasia (BPH) and its potential impact on medical therapy. *Curr Urol Rep*. 2014;15(12):463. doi: 10.1007/s11934-014-0463-9.
6. He Q, Wang Z, Liu G, Daneshgari F, MacLennan GT, Gupta S. Metabolic syndrome, inflammation and lower urinary tract symptoms: possible translational links. *Prostate Cancer Prostatic Dis*. 2016;19(1):7-13. doi: 10.1038/pcan.2015.43.
7. Irwin DE, Milsom I, Hunskaar S, Reilly K, Kopp Z, Herschorn S, et al. Population-based survey of urinary incontinence, overactive bladder, and other lower urinary tract symptoms in five countries: results of the EPIC study. *Eur Urol*. 2006;50(6):1306-14; discussion 1314-5. doi: 10.1016/j.eururo.2006.09.019.
8. Kupelian V, Wei JT, O'Leary MP, Kusek JW, Litman HJ, Link CL, et al. Prevalence of lower urinary tract symptoms and effect on quality of life in a racially and ethnically diverse random sample: the Boston Area Community Health (BACH) Survey. *Arch Intern Med*. 2006;166(21):2381-7. doi: 10.1001/archinte.166.21.2381.
9. Gacci M, Corona G, Sebastianelli A, Serni S, De Nunzio C, Maggi M, et al. Male Lower Urinary Tract Symptoms and Cardiovascular Events: A Systematic Review and Meta-analysis. *Eur Urol*. 2016;70(5):788-96. doi: 10.1016/j.eururo.2016.07.007.
10. Chapple CR, Roehrborn CG. A shifted paradigm for the further understanding, evaluation, and treatment of lower urinary tract symptoms in men: focus on the bladder. *Eur Urol*. 2006;49(4):651-8. doi: 10.1016/j.eururo.2006.02.018.
11. Höfner K, Burkart M, Jacob G, Jonas U. Safety and efficacy of tolterodine extended release in men with overactive bladder symptoms and presumed non-obstructive benign prostatic hyperplasia. *World J Urol*. 2007;25(6):627-33. doi: 10.1007/s00345-007-0212-5.
12. Abrams P, Kaplan S, De Koning Gans HJ, Millard R. Safety and tolerability of tolterodine for the treatment of overactive bladder in men with bladder outlet obstruction. *J Urol*. 2006;175:999-1004. doi: 10.1016/S0022-5347(05)00483-0.
13. Lee HN, Lee KS, Kim JC, Chung BH, Kim CS, Lee JG, et al. Rate and associated factors of solifenacin add-on after tamsulosin monotherapy in men with voiding and storage lower urinary tract symptoms. *Int J Clin Pract*. 2015;69(4):444-53. doi: 10.1111/ijcp.12581.
14. Drake MJ, Chapple C, Sokol R, Oelke M, Traudtner K, Klaver M, Drogendijk T, Van Kerrebroeck P; NEPTUNE Study Group. Long-term safety and efficacy of single-tablet combinations of solifenacin and tamsulosin oral controlled absorption system in men with storage and voiding lower urinary tract symptoms: results from the NEPTUNE Study and NEPTUNE II open-label extension. *Eur Urol*. 2015;67(2):262-70. doi: 10.1016/j.eururo.2014.07.013.
15. Ichihara K, Masumori N, Fukuta F, Tsukamoto T, Iwasawa A, Tanaka Y. A randomized controlled study of the efficacy of tamsulosin monotherapy and its combination with mirabegron for overactive bladder induced by benign prostatic obstruction. *J Urol*. 2015;193(3):921-6. doi: 10.1016/j.juro.2014.09.091.
16. Andersson KE. On the Site and Mechanism of Action of  $\beta_3$ -Adrenoceptor Agonists in the Bladder. *Int Neurourol J*. 2017;21(1):6-11. doi: 10.5213/inj.1734850.425.
17. Drake MJ, Chapple C, Esen AA, Athanasiou S, Cambronerio J, Mitcheson D, et al. Efficacy and Safety of Mirabegron Add-on Therapy to Solifenacin in Incontinent Overactive Bladder Patients with an Inadequate Response to Initial 4-Week Solifenacin Monotherapy: A Randomised Double-blind Multicentre Phase 3B Study (BESIDE). *Eur Urol*. 2016;70(1):136-45. doi: 10.1016/j.eururo.2016.02.030.
18. Lee YK, Kuo HC. Safety and therapeutic efficacy of mirabegron 25 mg in older patients with overactive bladder and multiple comorbidities. *Geriatr Gerontol Int*. 2018;18(9):1330-33. doi: 10.1111/ggi.13465.
19. Wagg A, Staskin D, Engel E, Herschorn S, Kristy RM, Schermer CR. Efficacy, safety, and tolerability of mirabegron in patients aged  $\geq 65$ yr with overactive bladder wet: a phase IV, double-blind, randomised, placebo-controlled study (PILLAR). *Eur Urol*. 2020;77(2):211-20. doi: 10.1016/j.eururo.2019.10.002.
20. Abrams P, Kelleher C, Staskin D, Kay R, Martan A, Mincik I, et al. Combination treatment with mirabegron and solifenacin in patients with overactive bladder: exploratory responder analyses of efficacy and evaluation of patient-reported outcomes from a randomized, double-blind, factorial, dose-ranging, Phase II study (SYMPHONY). *World J Urol*. 2017;35(5):827-38. doi: 10.1007/s00345-016-1908-1.
21. Chapple CR, Kaplan SA, Mitcheson D, Klecka J, Cummings J, Drogendijk T, et al. Randomized double-blind, active-controlled phase 3 study to assess 12-month safety and efficacy of mirabegron, a  $\beta_3$ -adrenoceptor agonist, in overactive bladder. *Eur Urol*. 2013;63(2):296-305. doi: 10.1016/j.eururo.2012.10.048.
22. Khullar V, Amarengo G, Angulo JC, Cambronerio J, Høye K, Milsom I, Radziszewski P, Rechberger T, Boerrigter P, Drogendijk T, Wooning M, Chapple C. Efficacy and tolerability of mirabegron, a  $\beta_3$ -adrenoceptor agonist, in patients with overactive bladder: results from a randomised European-Australian phase 3 trial. *Eur Urol*. 2013;63(2):283-95. doi: 10.1016/j.eururo.2012.10.016.
23. Staskin D, Frankel J, Varano S, Shortino D, Jankovich R, Mudd PN Jr. International Phase III, Randomized, Double-Blind, Placebo and Active Controlled Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Vibegron in Patients with Symptoms of Overactive Bladder: EMPOWUR. *J Urol*. 2020;204(2):316-24. doi: 10.1097/JU.0000000000000807.
24. Giuliano F, Ückert S, Maggi M, Birder L, Kissel J, Viktrup L. The mechanism of action of phosphodiesterase type 5 inhibitors in the treatment of lower urinary tract symptoms related to benign prostatic hyperplasia. *Eur Urol*. 2013;63(3):506-16. doi: 10.1016/j.eururo.2012.09.006.
25. Nagasubramanian S, John NT, Antonisamy B, Mukha RP, Jeyachandra Berry CS, Kumar S, et al. Tamsulosin and placebo vs tamsulosin and tadalafil in male lower urinary tract symptoms: a double-blinded, randomised controlled trial. *BJU Int*. 2020;125(5):718-24. doi: 10.1111/bju.15027.
26. Gacci M, Corona G, Salvi M, Vignozzi L, McVary KT, Kaplan SA, et al. A systematic review and meta-analysis on the use of phosphodiesterase 5 inhibitors alone or in combination with  $\alpha$ -blockers for lower urinary tract symptoms due to benign prostatic hyperplasia. *Eur Urol*. 2012;61(5):994-1003. doi: 10.1016/j.eururo.2012.02.033.
27. Pattanai S, Mavuduru RS, Panda A, Mathew JL, Agarwal MM, Hwang EC, Lyon JA, Singh SK, Mandal AK. Phosphodiesterase inhibitors for lower urinary tract symptoms consistent with benign prostatic hyperplasia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018;11(11):CD010060. doi: 10.1002/14651858.CD010060.pub2.
28. Chen P-C, Wang C-C, Tu Yu-K. Combination alpha blocker and phosphodiesterase 5 inhibitor versus alpha-blocker monotherapy for lower urinary tract symptoms associated with benign prostate hyperplasia: A systematic review and meta-analysis. *Urol Sci*, 2020;31:99-107. doi: 10.4103/UROS.UROS\_59\_19.

Стаття надійшла до редакції 22.02.2023. – Дата першого рішення 27.02.2023. – Стаття подана до друку 27.03.2023

# Підходи до лікування пацієнтів із каменями верхніх сечових шляхів та супутньою судинною і кардіологічною патологіями

**Т. В. Кірієнко, А. І. Бойко, Г. Б. Маньковський**

Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика, м. Київ

ДУ «Інститут урології ім. акад. О.Ф. Возіанова НАМН України», м. Київ

ДУ «Науково-практичний медичний центр дитячої кардіології та кардіохірургії», м. Київ

Сечокам'яна хвороба (СКХ) пов'язана з утворенням піску та конкрементів в органах сечовидільної системи. Це поширена хронічна патологія, для якої характерні часті загострення та тяжкий перебіг. Без своєчасного лікування СКХ загрожує закупоркою сечовивідних шляхів та інтоксикацією організму.

У статті наголошено на важливості ретельного підбору лікування пацієнтів із каменями верхніх сечових шляхів і судинною та кардіологічною патологіями, адже ці нозології мають спільні етіологічні ланки та пов'язані з віком та статтю. Проведено аналіз методичної та наукової літератури для вивчення підходів до лікування хворих на СКХ із супутніми судинною та кардіологічною патологіями. Були використані різні методи, а саме: пошуковий за методичною та науковою літературою, зокрема індукція та дедукція, порівняння, класифікація, систематизація, абстрагування та конкретизація, аналіз документації.

Аналіз підходів до лікування пацієнтів із каменями верхніх сечових засвідчив, що існує два основні підходи до лікування – консервативна терапія та хірургічне втручання. Через низку причин консервативне медикаментозне лікування може використовуватись лише в окремих випадках в якості методу вибору лікування пацієнтів із СКХ. Використання екстракорпоральної ударно-хвильової літотрипсії (ЕУХЛ) для руйнування каменів в нирках і в сечоводах значно підвищує ефективність лікування хворих. Проте у пацієнтів, прооперованих з приводу кардіоваскулярної патології, у разі повної відміни антикоагулянтної терапії навіть на короткий термін, зростає ризик розвитку ускладнень. Тому перед проведенням ЕУХЛ у таких пацієнтів рекомендується зменшення дози антикоагулянта або перехід на низькомолекулярні гепарини за 3–4 дні до запланованого хірургічного втручання.

Під час лікування пацієнтів із конкрементами верхніх сечових шляхів і судинною та кардіологічною патологіями необхідним є ретельний вибір тактики лікування та залучення суміжних фахівців.

**Ключові слова:** малоінвазивне втручання, конкремент, екстракорпоральна ударно-хвильова літотрипсія, колька, уrolітіаз, антиагреганти, антикоагулянти, кардіоваскулярна патологія.

## Approaches to the treatment of patients with upper urinary tract stones and comorbid vascular and cardiological pathology

**T. V. Kiriienko, A. I. Boyko, G. B. Mankovskyi**

Urinary stone disease (USD) is associated with the formation of sand and calculi in the organs of the urinary system. This is a common chronic pathology, which is characterized by the frequent exacerbations and a severe course. Without timely treatment, USD threatens of the urinary tract blockage and intoxication of the organism.

The article emphasizes the importance of carefully the treatment choose of patients with stones of the upper urinary tract and vascular and cardiac pathologies, because these nosologies have common etiological links and are related to age and sex.

An analysis of methodological and scientific literature was carried out to study approaches to the treatment of patients with USD with comorbid vascular and cardiac pathologies. Various methods were used, namely: the search for methodological and scientific literature, in particular induction and deduction, comparison, classification, systematization, abstraction and specification, analysis of documentation.

The analysis of approaches to the treatment of patients with stones of the upper urinary tract demonstrated that there are two main approaches to treatment – conservative therapy and surgical treatment. Due to a number of reasons, conservative medical treatment can be used only in some cases as the method of choice for the treatment of patients with USD. The use of extracorporeal shock wave lithotripsy (ESWL) for the destruction of stones in the kidneys and ureters significantly increases the effectiveness of treatment of the patients. However, in patients who were operated for cardiovascular pathology, in the case of complete withdrawal of anticoagulant therapy, even for a short period, the risk of complications increases. Therefore, before performing ESWL in such patients, it is recommended to reduce the anticoagulant dose or switch to low-molecular-weight heparins 3-4 days before the planned surgical intervention.

During the treatment of patients with calculi of the upper urinary tract and vascular and cardiac pathologies, a careful choice of treatment and the involvement of related specialists are necessary.

**Keywords:** minimally invasive intervention, calculus, extracorporeal shock wave lithotripsy, colic, urolithiasis, antiaggregants, anticoagulants, cardiovascular pathology.

Сечокам'яна хвороба (СКХ) – це хвороба обміну сечовини, яку спричинюють різні внутрішні або зовнішні причини, що проявляється утворенням конкрементів у сечовивідних шляхах [3]. СКХ – третя за поширеністю патологія серед усіх патологій сечовидільної системи, поступаючись лише інфекційно-запальним процесам та захворюванням передміхурової залози.

За даними Всесвітньої організації охорони здоров'я (2020 р.), близько 10% населення світу страждає від СКХ [1]. Уролітіаз більш характерний для чоловіків, ніж жінок приблизно у співвідношенні 3:1 [28] та може проявлятися не тільки формуванням конкременту і, як наслідок, порушенням пасажу сечі, гідронефрозом та прогресуванням інфекції верхніх сечових шляхів, а й розвитком тяжких ускладнень, які прямо чи опосередковано можуть призвести до смерті пацієнта.

На сьогодні не існує єдиної концепції етіопатогенезу СКХ, проте сучасна медична наука вважає, що утворення каменів у верхніх сечових шляхах є складним процесом, який включає різноманітні патологічні процеси. F. Sanguedolce та співавтори [29] серед факторів ризику, що призводять до утворення каменів, виділяють генетичну схильність, недостатнє споживання рідини, високу кількість білка та солей у раціоні, наявність в анамнезі захворювання нирок (хронічна хвороба нирок, утворення, муковісцидоз тощо), гіподинамія, постійна дегідратація, деякі захворювання травного тракту, що призводять до порушення водно-електролітного балансу.

Один із факторів, який може спричинювати утворення каменів, – це наявність кардіоваскулярної патології [13]. Дослідження продемонстрували, що навіть незначне зниження функціональної здатності нирок пов'язане зі збільшеним ризиком серцево-судинних захворювань незалежно від інших факторів ризику. Крім того, ниркова дисфункція збільшує ризик ускладнень та серцево-судинної смерті при гострому коронарному синдромі, інфаркті міокарда, фібринолітичній терапії, черезшкірному втручанні на коронарних артеріях та аортокоронарному шунтуванні [20].

Проведено аналіз методичної та наукової літератури для виявлення підходів щодо лікування пацієнтів із каменями верхніх сечових шляхів і судинною та кардіологічною патологіями. Були використані такі методи, як пошуковий з аналізом знайденого матеріалу, зокрема індукція та дедукція, порівняння, класифікація, систематизація, абстрагування та конкретизація, аналіз документації та результатів діяльності дослідників.

Було проаналізовано особливості лікування хворих на СКХ та супутню кардіоваскулярну патологію. Вибір цієї категорії пацієнтів обумовлений тим, що за необхідності хірургічного лікування його не можливо відразу провести через високий ризик виникнення ускладнень, зокрема кровотеч, що викликано наявністю супутньої судинної або кардіологічної патології. Водночас повністю виключити зі схеми лікування антикоагулянти та антиагреганти теж неможливо,

оскільки суттєво збільшується ризик інтраопераційних та післяопераційних ускладнень у вигляді тромбоемболії. Зі свого боку, у пацієнтів зі штучними водіями ритму слід обережно підходити до використання такого малоінвазивного методу лікування СКХ як екстракорпоральна ударнохвильова літотрипсія (ЕУХЛ), ретельно зважувати ризик/користь і, можливо, віддати перевагу іншим методам, не дивлячись на його високу ефективність.

Отже, важливим є попередня своєчасна підготовка таких пацієнтів до запланованої хірургічної корекції для мінімізації подальших ускладнень з боку системи кровообігу шляхом призначення низькомолекулярних гепаринів у передопераційний та ранній післяопераційний періоди, а також поступове повернення зазначеної категорії пацієнтів до препаратів, які були призначені до запланованого хірургічного втручання [25].

СКХ має тісний зв'язок з віком пацієнтів, що звертаються по медичну допомогу. Ризик розвитку уролітіазу суттєво зростає у пацієнтів віком 40 років та старше [30]. Х. Лам та співавтори [31] у своєму дослідженні зазначили, що найвища частота первинної діагностики, а також звернення пацієнтів по допомогу з приводу СКХ та ускладнень, що з нею пов'язані, припадає на вікову категорію від 40 до 60 років. При цьому основну частку проаналізованих випадків (понад 60%) становили пацієнти віком від 50 років та старше.

Поширеність кардіоваскулярної патології також корелює з віком пацієнтів. Основний ризик виникнення кардіологічних та судинних захворювань припадає на вікову категорію від 40 років і суттєво зростає у пацієнтів віком старше 60 років [32]. Це зумовлено впливом самого процесу старіння на функцію серцево-судинної системи:

- зміни в архітектурі серцевого м'яза,
- зміни в автономії регуляції серцевої діяльності,
- втрата еластичності судин,
- зниження ефективності насосної функції серця тощо [33].

Важливу роль відіграє і розвиток супутніх захворювань, такий, як атеросклероз, що виникає внаслідок дисбалансу між LDL-холестерином та HDL-холестерином, який залежить не тільки від генетичних факторів, а й від харчування та рівня фізичної активності, що зазвичай суттєво знижується з віком [34].

Згідно з рекомендаціями Американської асоціації кардіологів, для осіб віком молодше 50 років ацетилсаліцилова кислота не рекомендується, якщо немає показників для призначення. Для осіб віком від 50 до 59 років, які мають високий ризик розвитку серцево-судинних захворювань, рекомендоване призначення низьких доз ацетилсаліцилової кислоти (від 75 мг до 100 мг на добу) [38].

Серед дорослого населення вади серця фіксують у близько 6% жителів України, а патології кровоносних судин, що можуть підлягати хірургічній корекції, діагностовано у 16,8% українців віком старше 18 років. З розвитком кардіохірургії як дисципліни, методів хірургічної корекції, підготовкою висококваліфікованих кадрів, а також покращенням доступності хірур-

гічного лікування, кількість втручань з приводу кардіоваскулярної патології щорічно зростає і становить понад 18 тис. операцій на рік [35].

Пацієнтам, яким була проведена операція на серці з приводу кардіологічної патології, позитивно призначається антикоагулянтна терапія (наприклад, гепарин, варфарин), антиагрегантна терапія (наприклад, аспірин), бета-адреноблокатори та інгібітори АПФ, що допомагають контролювати артеріальний тиск, знижувати ризик тромбоемболії та покращувати функцію серцевого м'яза [36].

Призначення антиагрегантів суттєво зменшує ризик смерті, інфаркту міокарда та інсульту у пацієнтів з високим ризиком серцево-судинних захворювань. Зокрема, мета-аналіз засвідчив, що вживання антиагрегантів знижує ризик інфаркту міокарда на 20%, ризик інсульту – на 25%, загальний ризик серцево-судинної смерті – на 15% [37].

Аналіз підходів до лікування пацієнтів з каменями верхніх сечових засвідчив, що існує два основні підходи до лікування – консервативна терапія та хірургічне втручання.

Консервативна терапія полягає у тривалому медикаментозному лікуванні з використанням інфузійної, протизапальної, антибактеріальної, спазмолітичної та літолітичної терапії, що направлена на зменшення в розмірах або повне розчинення конкременту та усунення його залишків із током сечі із сечовивідної системи.

Ефективність використання лише медикаментозної терапії в лікуванні пацієнтів із СКХ залежить від багатьох факторів, таких, як розмір каменя, його локалізація та щільність, анатомічні особливості сечовивідної системи. Через низку причин консервативне медикаментозне лікування може використовуватись лише в окремих випадках в якості методу вибору лікування пацієнтів із СКХ. Зазвичай воно є доповненням до хірургічного лікування, яке зі свого боку, поділяється на традиційне «відкриті», лапароскопічне, ендоскопічне втручання [23].

Аналізуючи медикаментозне лікування пацієнтів з каменями верхніх сечових шляхів слід відзначити, що важливим етапом є усунення ниркової кольки за допомогою комбінацій різних препаратів: метамізолу натрію моногідрат, диклофенаку натрію, індометацину, ібупрофену, трамадолу гідрохлориду. За рекомендаціями Європейської асоціації урологів (European Association of Urology) 2016 р., під час вибору препарату першої лінії лікування слід надавати перевагу нестероїдним протизапальним засобам. Вони ефективно знеболюють при ниркових кольках у пацієнтів і перевершують за знеболювальним ефектом опіати [21].

Однак необхідно враховувати, що диклофенак та ібупрофен підвищують ризик серцево-судинних ускладнень. Диклофенак протипоказаний пацієнтам із каменями верхніх сечових шляхів та серцевою недостатністю, ішемічною хворобою серця, захворюваннями периферичних артерій та цереброваскулярною патологією. За наявності високого ризику виникнення серцево-судинних ускладнень диклофенак застосовують тільки у крайньому разі [27].

Для полегшення нападу ниркової кольки можна використовувати спазмолітичні препарати, які сприяють виведенню дрібних каменів та зменшують набряк тканин у ділянці, де розташований конкремент. Найпопулярнішим міотропним спазмолітиком є дро-таверин, який блокує фосфодіестеразу, що міститься в гладких м'язах сечових шляхів, тим самим забезпечуючи їх розслаблення та зменшення запалення і набряку, що виникають внаслідок дії фосфодіестерази.

Фітопрепарати рослинного походження залишаються актуальними в консервативному лікуванні і використовуються для профілактики рецидивів каменеутворення, поліпшення самостійного виведення каменів та їхніх фрагментів після дистанційної літо-трипсії, а також профілактики загострень хронічних запальних захворювань органів сечостатевої системи, зокрема хронічного пієлонефриту [18]. Фітопрепарати мають перевагу мінімальної кількості побічних ефектів та можливості тривалого застосування, що особливо важливо для профілактики рецидивів СКХ.

У лікуванні СКХ успішно використовуються ефірні масла (терпени) більше 60 років. Їх літокінетична дія обумовлена діуретичними, протизапальними і спазмолітичними властивостями [11].

Основна фармакологічна дія терпенів полягає в знятті спазму гладкої мускулатури чашково-мискової системи і сечоводу, а також у підвищенні ниркового кровотоку. Крім того, терпени у високих концентраціях справляють бактеріостатичну дію [9]. Попередні дослідження продемонстрували, що у пацієнтів з каменями у верхніх сечових шляхах та супутньою кардіоваскулярною патологією (ішемічна хвороба серця, аритмія, гіпертонія) основними збудниками виявлено грампозитивну флору (переважно – *Enterococcus spp.* і *Staphylococcus spp.*) при одночасному зниженні до 25,8% частки грамнегативних (переважно *Escherichia coli*) бактерій [26].

Під час вибору тактики лікування каменів у верхніх сечових шляхах необхідно враховувати супутні захворювання (наявність судинної та кардіологічної патології). Використання малоінвазивного методу руйнування каменів у нирках і в сечоводах за допомогою ЕУХЛ значно підвищує ефективність лікування хворих на СКХ [16]. Сучасні екстракорпоральні літо-триптори дозволяють виконати деструкцію каменів у всіх відділах з ефективністю від 67% до 84%.

Протипоказання до застосування ЕУХЛ:

- вагітність;
- неконтрольоване згортання крові;
- неконтрольовані інфекції сечових шляхів;
- аневризма аорти або ниркової артерії, розташовані близько до каменю;
- тяжкі аномалії розвитку скелета;
- виражене ожиріння.

Крім того, анатомічні аномалії можуть вплинути на результат ЕУХЛ [24].

При використанні ЕУХЛ у пацієнтів із кардіостимуляторами треба ретельно оцінювати потенційні ризики та переваги. Необхідно виконувати спеціальне налаштування кардіостимулятора та після процедури проводити контроль його роботи. Особливо

уважного підходу вимагають пацієнти з імплантованим дефібрилятором кардіовертером, оскільки такі прилади на період проведення ЕУХЛ необхідно вимикати [15, 39].

Перед проведенням процедури пацієнт повинен надати картку з описом параметрів роботи кардіостимулятора, дотримуватись рекомендацій щодо передопераційної підготовки і особливо зневоднення. Для цього рекомендується обмежити вживання рідини за 12 год до процедури. Під час проведення ЕУХЛ пацієнту рекомендується виключити будь-які контактні з вухом та серцем впливи (наприклад, не слухати музику через навушники, не тримати мобільний телефон поблизу серця). Перед процедурою необхідно провести ЕКГ та моніторинг серцевого ритму. Перед початком процедури кардіостимулятор повинен бути перевірений на наявність функції «приглушення» або «зупинення». Якщо ця функція недоступна, то в рідкісних випадках можна розглянути можливість тимчасового вимкнення кардіостимулятора. Після проведення процедури пацієнт повинен бути під спостереженням протягом 24 год. Необхідно провести додаткову контрольну оцінку роботи кардіостимулятора та ЕКГ. Це дозволить переконатися, що ЕУХЛ не вплинула на роботу кардіостимулятора та стан серця пацієнта [40].

У післяопераційний період необхідно провести клінічні дослідження (визначення сечовини і креатиніну крові, загальний аналіз сечі) для оцінювання функціональних змін нирок. Для оцінки структурних змін верхніх сечових шляхів, а також для виявлення ранніх післяопераційних ускладнень використовують ультрасонографію, доплерографію та комп'ютерну томографію [14].

Слід зазначити, що показники С-реактивного білка та лейкоцитів крові значно нижчі у пацієнтів, яким проводили антибактеріальну терапію до проведення ЕУХЛ. Важливим є рутинне проведення антибактеріальної терапії перед та після проведення хірургічного втручання, що дозволяє знизити ризик виникнення інфекційних ускладнень у пацієнтів. Серед груп антибактеріальних препаратів, що використовуються, – це фторхінолони, нітрофурани, лінкозаміди та макроліди, а в окремих випадках – карбапенеми [41].

До найбільш частих ускладнень ЕУХЛ належить ниркова колька, що відзначається у 2–4% випадків, і інфікування сечовивідних шляхів або сепсис, що спостерігаються в 1–2% випадків. Ризик утворення гематоми в нирці після ЕУХЛ становить 1–4%, а «кам'яна доріжка» (скупчення фрагментів конкременту або піску в сечоводі) відзначається у 4–7% пацієнтів [12].

Ризик кровотеч під час ЕУХЛ у пацієнтів, що приймають антикоагулянти (гепарин, клофібрат, варфарин тощо), становить 1,6% (що не перевищує ризик кровотеч при ЕУХЛ у пацієнтів без антикоагулянтної терапії). Цей метод лікування СКХ може бути безпечним та ефективним при лікуванні каменів верхніх сечовивідних шляхів у пацієнтів, що приймають антикоагулянти, при відповідній профілактиці. Вона включає відміну антиагрегантної терапії за 5–7 діб до запланованого хірургічного втручання, зупинку жи-

вання антикоагулянтних препаратів пацієнтом за 2–3 дні до ЕУХЛ [42].

У пацієнтів, які перенесли операцію на серці чи судинах (аорто-коронарне шунтування, ендпротезування клапанів серця тощо), у разі повної відміни антикоагулянтної терапії навіть на короткий термін зростає ризик розвитку ускладнень (тромбоемболії). Тому перед проведенням ЕУХЛ у зазначених категорій пацієнтів можуть застосовуватися інші стратегії для зменшення ризику кровотечі, а саме: зменшення дози антикоагулянта або перехід на низькомолекулярні гепарини за 3–4 доби до запланованого хірургічного втручання.

Також можна розглянути застосування антифібринолітичних засобів, таких, як амінокапронова кислота, для зменшення ризику інтраопераційних та ранніх післяопераційних ускладнень у вигляді кровотечі. Остаточний вибір методу профілактики кровотечі та тромбоемболії залежить від конкретних медичних факторів і індивідуальних ризиків у кожного пацієнта окремо [43].

## ВИСНОВКИ

Розглянуто поширеність сечокам'яної хвороби (СКХ) та кардіоваскулярної патології. Підкреслено, що данні захворювання більш поширені серед чоловіків віком старше 40 років. Кількість кардіологічної та судинної патології з року в рік невпинно зростає, однак з розвитком кардіохірургії як дисципліни, методів хірургічної корекції, підготовкою висококваліфікованих кадрів, а також покращенням доступності хірургічного лікування кількість втручань з приводу кардіоваскулярної патології щорічно збільшується.

Враховуючи спільні етіологічні ланки цих нозологій, а також покращення ефективності хірургічного лікування кардіологічної та судинної патології, і як наслідок, позиттєве застосування антикоагулянтної та антиагрегантної терапії у зазначеній категорії пацієнтів, постає питання підходів до лікування пацієнтів із СКХ та супутньою кардіоваскулярною патологією.

Існує лише два основні підходи до лікування – консервативна терапія та хірургічне втручання. Консервативне медикаментозне лікування може використовуватись лише в окремих випадках у якості метода вибору лікування пацієнтів із СКХ. Існують значні відмінності та відхилення від стандартів лікування СКХ у пацієнтів, що мають високий ризик виникнення серцево-судинних ускладнень.

Використовують малоінвазивний метод руйнування каменів в нирках і в сечоводах – екстракорпоральну ударно-хвильову літотрипсію, що значно підвищує ефективність лікування хворих на СКХ.

Відхилення від базових рекомендацій лікування свідчать про необхідність вибору відповідної тактики запланованого хірургічного лікування; удосконалення методів підготовки до хірургічного лікування таких пацієнтів, а також тактики реабілітації і наступного активного спостереження; уточнення підходів до медикаментозної терапії та профілактики ускладнень; обґрунтуванні міждисциплінарного підходу до ведення зазначеної категорії пацієнтів із залученням кардіологів та сімейних лікарів.

## Відомості про авторів

**Кірієнко Тарас Васильович** – лікар-уролог, аспірант, кафедра урології, Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика, ДУ «Інститут урології імені академіка О. Ф. Возіанова НАМН України», м. Київ; тел.: (063) 691-90-86. *E-mail: Kirienkotava@gmail.com*

ORCID: 0009-0006-6973-1495

**Бойко Андрій Іванович** – лікар-уролог, канд. мед. наук, доцент, кафедра урології, Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика, ДУ «Інститут урології імені академіка О. Ф. Возіанова НАМН України», м. Київ; тел.: (050) 529-86-24. *E-mail: Boyko.med@gmail.com*

ORCID: 0000-0003-0423-7470

**Маньковський Георгій Борисович** – лікар-кардіолог, канд. мед. наук, заст. ген. директора з науково-практичної роботи, ДУ «Науково-практичний медичний центр дитячої кардіології та кардіохірургії» МОЗ України, м. Київ; тел.: (067) 240-30-03. *E-mail: GeorgiyMankovskiy@gmail.com*

ORCID: 0000-0003-0335-7868

## Information about the authors

**Kirienko Taras V.** – MD, PhD-student, Urologist, Department of Urology, Shupyk National Healthcare University of Ukraine, State Institution “Institute of Urology named after academician O. F. Vozianov of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine”, Kyiv; tel.: (063) 691-90-86. *E-mail: Kirienkotava@gmail.com*

ORCID: 0009-0006-6973-1495

**Boyko Andriy I.** – MD, PhD, Urologist, Associate Professor, Urologist, Shupyk National Healthcare University of Ukraine, State Institution “Institute of Urology named after academician O. F. Vozianov of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine”, Kyiv; tel.: (050) 529-86-24. *E-mail: Boyko.med@gmail.com*

ORCID: 0000-0003-0423-7470

**Mankovskiy Georgii B.** – MD, PhD, Cardiologist, Deputy Director for Scientific and Practical Work, State Institution “Center for Pediatric Cardiology and Cardiac Surgery Ministry of Health of Ukraine”, Kyiv; tel.: (067) 240-30-03. *E-mail: GeorgiyMankovskiy@gmail.com*

ORCID: 0000-0003-0335-7868

## ПОСИЛАННЯ

- Abufaraj M, Xu T, Cao C, Waldhoer T, Seitz C, D'andrea D, ET AL. Prevalence and Trends in Kidney Stone Among Adults in the USA: Analyses of National Health and Nutrition Examination Survey 2007-2018 Data. *Eur Urol Focus.* 2021;7(6):1468-75. doi: 10.1016/j.euf.2020.08.011.
- Afonin VYa, Gudkov AV, Boschenko VS, Arsenyev AV. Efficacy and safety of endoscopic contact electropulse lithotripsy in urolithic disease. *The Siberian Med J.* 2009;24 (1):117-24.
- Ali AI, Abdel-Karim AM, Abd El Latif AA, Eldakhkhny A. Stonefree rate after semirigid ureteroscopy with holmium laser lithotripsy versus laparoscopic ureterolithotomy for upper ureteral calculi: a multicenter study. *African J Urol.* 2019;25:8. doi: 10.1186/s12301-019-0003-4.
- Bas O, Bakirtas H, Sener NC, Ozturk U, Tuygun C, Goktug HN, et al. Comparison of shock wave lithotripsy, flexible ureteroscopy and percutaneous nephrolithotripsy on moderate size renal pelvis stones. *Urolithiasis.* 2014;42(2):115-20. doi: 10.1007/s00240-013-0615-2.
- Caskurlu T, Arikani O, Pelit ES, Kilic M, Gurbuz C. The impact of body mass index on the outcomes of retrograde intrarenal stone surgery. *Urol.* 2013;81(3):517-21. doi: 10.1016/j.urology.2012.12.008.
- Caskurlu T, Atis G, Arikani O, Pelit ES, Kilic M, Gurbuz C. The impact of body mass index on the outcomes of retrograde intrarenal stone surgery. *Urology.* 2013;81(3):517-21. doi: 10.1016/j.urology.2012.12.008.
- Chernega VS, Tlukovskaya-Stepanenko NP, Eremenko AN, Eremenko SN. The assessment of the fragmentation rate of urinary stones during the holmium laser lithotripsy. *Urol.* 2018;(5):69-72.
- Chu DI, Lipkin ME, Wang AJ, Ferrandino MN, Preminger GM, Kivikaki K, et al. Lithotrites and postoperative fever: does lithotrite type matter? Results from the Clinical Research Office of the Endourological Society Percutaneous Nephrolithotomy Global Study. *Urol Int.* 2013;91(3):340-4. doi: 10.1159/000351752.
- Glybochko PV, Alyaev YuG. Comparative clinical efficacy of remote and contact lithotripsy in patients with urolithiasis. *Med J.* 2011;6 (2): 36-9.
- Gücük A, Kemahli E, Üyetürk U, Tuygun C, Yıldız M, Metin A. Routine flexible nephroscopy for percutaneous nephrolithotomy for renal stones with low density: a prospective, randomized study. *J Urol.* 2013;190(1):144-8. doi: 10.1016/j.juro.2013.01.009.
- De la Rosette J, Denstedt J, Geavlete P, Keeley F, Matsuda T, Pearle M, ET AL. The clinical research office of the endourological society ureteroscopy global study: indications, complications, and outcomes in 11,885 patients. *J Endourol.* 2014;28(2):131-9. doi: 10.1089/end.2013.0436.
- Edvardsson VO, Indridason OS, Haraldsson G, Kjartansson O, Palsson R. Temporal trends in the incidence of kidney stone disease. *Kidney Int.* 2013;83(1):146-52. doi: 10.1038/ki.2012.320.
- Fabris A, Ferraro PM, Comellato G, Caletti C, Fantin F, Zaza G, et al. The relationship between calcium kidney stones, arterial stiffness and bone density: unraveling the stone-bone-vessel liaison. *J Nephrol.* 2015;28(5):549-55. doi: 10.1007/s40620-014-0146-0.
- Yang J, Tao RZ, Lu P, Chen MX, Huang XK, Chen KL. Efficacy analysis of self-help position therapy after holmium laser lithotripsy via flexible ureteroscopy. *BMC Urol.* 2018;18 (1): 33. doi: 10.1186/s12894-018-0348-1.
- Kang HW, Lee SK, Kim WT, Kim YJ, Yun SJ. Natural history of asymptomatic renal stones and predic on of stone related events. *J Urol.* 2013;189 (5):1740-6. doi: 10.1016/j.juro.2012.11.113.
- Lin SK, Liu JM, Chang Y. H. Increased risk of endotracheal intubation and heart failure following acute myocardial infarction in patients with urolithiasis: a nationwide population-based study. *TherClin Risk Manag* 2017;13:245-53. doi: 10.2147/TCRM.S123702.
- Lu KC, Wu CC, Yen JF, Liu WC. Vascular calcification and renal bone disorders. *Sci World J.* 2014;1:637065. doi: 10.1155/2014/637065.
- Phillips R, Hanchanale VS, Myatt A, Somani B, Nabi G, Biyani CS. Citrate salts for preventing and treating calcium containing kidney stones in adults. *Cochrane Data Syst Rev.* 2015;10:CD010057. doi: 10.1002/14651858.
- Royuk RV, Yarovoy SK, Khomov RA. Urolithiasis complicated by chronic obstructive pyelonephritis in patients with concomitant diseases of the cardiovascular system. *Res Pract Med J.* 2021;8(4):72-9.
- Shavit L, Girfoglio D, Vijay V, Goldsmith D, Ferraro PM. Vascular Calcification and Bone Mineral Density in Recurrent Kidney Stone Formers. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2015;10 (2):278-85. doi: 10.2215/CJN.06030614.
- Skolarikos A, Straub M, Knoll T, Sarica K, Seitz C, Petrik A. Metabolic evaluation and recurrence prevention for urinary stone patients: EAU guidelines. *Eur Urol.* 2015;67(4):750-63. doi: 10.1016/j.eururo.2014.10.029.
- Sorokin I, Mamoulakis C, Miyazawa K, Rodgers A, Talati J, Lotan Y. Epidemiology of stone disease across the world. *World J Urol.* 2017;1-20. doi: 10.1007/s00345-017-2008-6.
- Tonelli M, Wiebe N, Guthrie B, James MT, Quan H, Fortin M. Comorbidity as a driver of adverse outcomes in people with chronic kidney disease. *Kidney Int.* 2015;88(4):859-66. doi: 10.1038/ki.2015.228.
- Tracy CR, Henning JR, Newton MR, Aviram M, Bridget ZM. Oxidative stress and nephrolithiasis: A comparative pilot study evaluating the effect of pomegranate extract on stone risk factors and elevated oxidative stress levels of recurrent stone formers and controls. *Urolithiasis.* 2014;42:401-08. doi: 10.1007/s00240-014-0686-8.
- Trusov PV, Gusev AA. Treatment of kidney stones: standards and innovations. *Urol Herald.* 2019;7(2):93-111. doi: 10.21886/2308-6424-2019-7-2-93-111.
- Ziemba JB, Matlaga BR. Epidemiology and economics of nephrolithiasis. *Investig Clin Urol.* 2017;58 (5):299-306. doi: 10.4111/icu.2017.58.5.299.
- Zeng G, Zhao Z, Wan S, Mai Z, Wu W, Zhong W, Yuan J. Minimally invasive

- percutaneous nephrolithotomy for simple and complex renal caliceal stones: a comparative analysis of more than 10,000 cases. *J Endourol.* 2013;27(10):1203-08. doi: 10.1089/end.2013.0061.
28. Sheikh MS, Ali M, Mazhar F. Demographic and Clinical Characteristics of Patients with Urinary Stone Disease in Pakistan. *Urolo Internat.* 2015;95(4):432-6.
29. Sanguedolce F, Sacco E, Cormio L, Calò L, Carrieri G, Palumbo C. Risk factors for urolithiasis: an update. *Curr Opin Urol.* 2020;30(2):201-06. doi: 10.1097/MOU.0000000000000682.
30. Lam HS, Lingeman JE, Mosbaugh PG, Steele RE, Nyhuis AW, Woods JR Jr. Age-related outcome of extracorporeal shock wave lithotripsy for urolithiasis. *Urology.* 2002;59(5):612-7. doi: 10.1016/s0090-4295(01)01606-7.
31. Marchioni M, Boninsegna A, Lombardo R, Schips L, Micali S. Epidemiology of urinary stone disease across the adult age spectrum. *World J Urol.* 2013;31(2):179-83. doi: 10.1007/s00345-012-0907-y.
32. Roth GA, Johnson C, Abajobir A, Abd-Allah F, Abera SF, Abyu G, et al. Global burden of 87 risk factors in 204 countries and territories, 1990-2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet.* 2020;396(10258):1223-49. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30752-2.
33. Lakatta EG, Levy D. The aging heart. *Physiological Reviews.* 2013;93(3):1421-78. doi: 10.1152/physrev.00017.2012.
34. Wang JC, Bennett M. Aging and atherosclerosis: mechanisms, functional consequences, and potential therapeutics for cellular senescence. *Circ Res.* 2012;111(2):245-59. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.111.261388.
35. National Institute of Cardiovascular Surgery. Available Ukrainian Cardiosurgery School Helps to Develop Cardiosurgery in Uzbekistan [Internet]. Kyiv: NICS. 2021. Available from: <https://amosovinstitute.org.ua/2021/03/19/ukrayinska-kardiohirurgichna-shkola-dopomagaye-rozvivati-isya-kardiohirurgiyi-v-uzbekistani/>.
36. Nishimura RA, Otto CM, Bonow RO, Carabello BA, Erwin JP 3rd, Fleisher LA, et al. 2017 AHA/ACC Focused Update of the 2014 AHA/ACC Guideline for the Management of Patients With Valvular Heart Disease: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Circulation.* 2017;135(25):e1159-95. doi: 10.1161/CIR.0000000000000503.
37. Anti-thrombotic Trialists' Collaboration. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *BMJ.* 2002 Jan 12;324(7329):71-86. doi: 10.1136/bmj.324.7329.71. *BMJ.* 2002;324(7330):141.
38. Arnett DK, Blumenthal RS, Albert MA, Buroker AB, Goldberger ZD, Hahn EJ, et al. 2019 ACC/AHA Guideline on the Primary Prevention of Cardiovascular Disease: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Circulation.* 2019;140(11):e596-e646. doi: 10.1161/CIR.0000000000000678.
39. Qureshi WT, Haq SA, Khan SA. Extracorporeal shock wave lithotripsy in patients with permanent pacemakers: a systematic review. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2013;24(7):747-53. doi: 10.1111/jce.12106.
40. Van Campen L, Hall JA. Management of patients with permanent pacemakers undergoing extracorporeal shock wave lithotripsy. *American J Cardiol.* 1997;80(3):439-41. doi: 10.1016/S0002-9149(97)00413-2.
41. Bierkens AF, Hendriks AJ, Ezz el Din KE, de la Rosette JJ, Horrevorts A, Doesburg W, et al. The value of antibiotic prophylaxis during extracorporeal shock wave lithotripsy in the prevention of urinary tract infections in patients with urine proven sterile prior to treatment. *Eur Urol.* 1997;31(1):30-5. doi: 10.1159/000474414.
42. Shah J, Whitfield H. Extracorporeal shock wave lithotripsy in anticoagulated patients: a prospective randomized study. *Urol.* 2005;65(6):1072-5. doi: 10.1016/j.urol.2005.01.025.
43. Conlin MJ, Barton GJ, Kim AE, Lee RK, Eswara JR, Sur RL. Anticoagulation and antiplatelet therapy in ureteroscopy: What are the risks? *Can Urol Assoc J.* 2016;10(7-8):e260-4. doi: 10.5489/auaj.3992.

*Стаття надійшла до редакції 07.02.2023. – Дата першого рішення 13.02.2023. – Стаття подана до друку 22.03.2023*

# Історичні аспекти сечокам'яної хвороби

О. Д. Нікітін<sup>1</sup>, П. О. Самчук<sup>1</sup>, О. Ю. Красюк<sup>1</sup>, А. В. Корицький<sup>1</sup>, І. М. Комісаренко<sup>1</sup>,  
С. В. Нашеда<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, м. Київ

<sup>2</sup>Міжнародний європейський університет, м. Київ

Поширеність сечокам'яної хвороби (СКХ) залежить від географічних, кліматичних, етнічних, дієтичних та генетичних факторів. СКХ верхніх сечових шляхів виникає у 2–3 рази частіше у чоловіків, ніж у жінок. Ризик утворення каменів протягом життя в середньому становить від 5% до 10%, а показники поширеності СКХ у різних регіонах варіюють від 1% до 20%. У країнах з високим рівнем життя (наприклад, Швеція, Канада, США) поширеність цього захворювання дуже висока і становить понад 10%. На жаль, у деяких регіонах відзначається підвищення показників більш ніж на 37% за останні 20 років.

В Україні СКХ посідає друге місце серед усіх урологічних захворювань, щорічно вперше реєструють понад 52 тис. хворих, а частота виникнення варіює від 30% до 45% від усієї урологічної патології. Здебільшого хворіють люди молодого віку, захворювання перебігає з явищами гострого та хронічного пієлонефриту та частими рецидивами СКХ (30–80%). Такий перебіг СКХ призводить до виникнення ниркової недостатності, інвалідизації та смерті хворих.

Утворення конкрементів у нирках є складним і поліетіологічним процесом, який включає ендogenous (вік, стать і спадковість) та екogenous фактори (географічні умови, клімат, харчування).

СКХ була добре відома протягом століть. Доведено, що людство страждає від цього захворювання понад 7 тис. років. Це чітко підтверджено різними археологічними знахідками, а також письменами про хворобливі конкременти та терапевтичні процедури, які проводились із метою їх видалення.

Враховуючи важливість та поширення СКХ, у статті представлено огляд історичного становлення діагностики та лікування даної патології в різних регіонах світу, аналіз методів діагностики та лікування, починаючи з ранньої античності і до найсучасніших підходів.

**Ключові слова:** сечокам'яна хвороба, літотомія, літотрипсія, нирка, сечовий міхур.

## The historical aspects of urolithiasis

O. D. Nikitin, P. O. Samchuk, O. Yu. Krasiuk, A. V. Korytskyi, S. V. Nasheda

The prevalence of urinary stone disease (USD) depends on geographic, climatic, ethnic, dietary, and genetic factors. USD of the upper urinary tract occurs 2–3 times more often in men than in women. The risk of stone formation during the human life is from 5% to 10%, and the prevalence of USD in different regions varies from 1% to 20%. In the countries with a high life standard (for example, Sweden, Canada, the USA), the prevalence of this disease is very high and is more than 10%. Unfortunately, in some regions there is the increased indices more than 37% over the past 20 years.

In Ukraine, USD ranks the second place among all urological diseases, more than 52000 patients are registered annually for the first time, and the frequency of occurrence varies from 30% to 45% of all urological pathologies. Mostly young people are affected, the disease progresses with symptoms of acute and chronic pyelonephritis and frequent recurrence of USD (30–80%). This course of USD leads to the development of kidney failure, disability and mortality of patients.

The formation of calculi in the kidneys is a complex and polyetiological process that includes endogenous (age, sex and heredity) and exogenous factors (geographical conditions, climate, nutrition).

USD has been well known for centuries. It has been proven that humanity has been suffering from this disease for over 7000 years. This is clearly confirmed by various archaeological finds, as well as writings about painful stones and therapeutic procedures that were carried out to remove them.

Taking into account the importance and spread of USD, the article presents an overview of the historical development of diagnosis and treatment of this pathology in different regions of the world, an analysis of diagnostic and treatment methods, starting from early antiquity and up to the most modern approaches.

**Keywords:** urinary stone disease, lithotomy, lithotripsy, kidney, bladder.

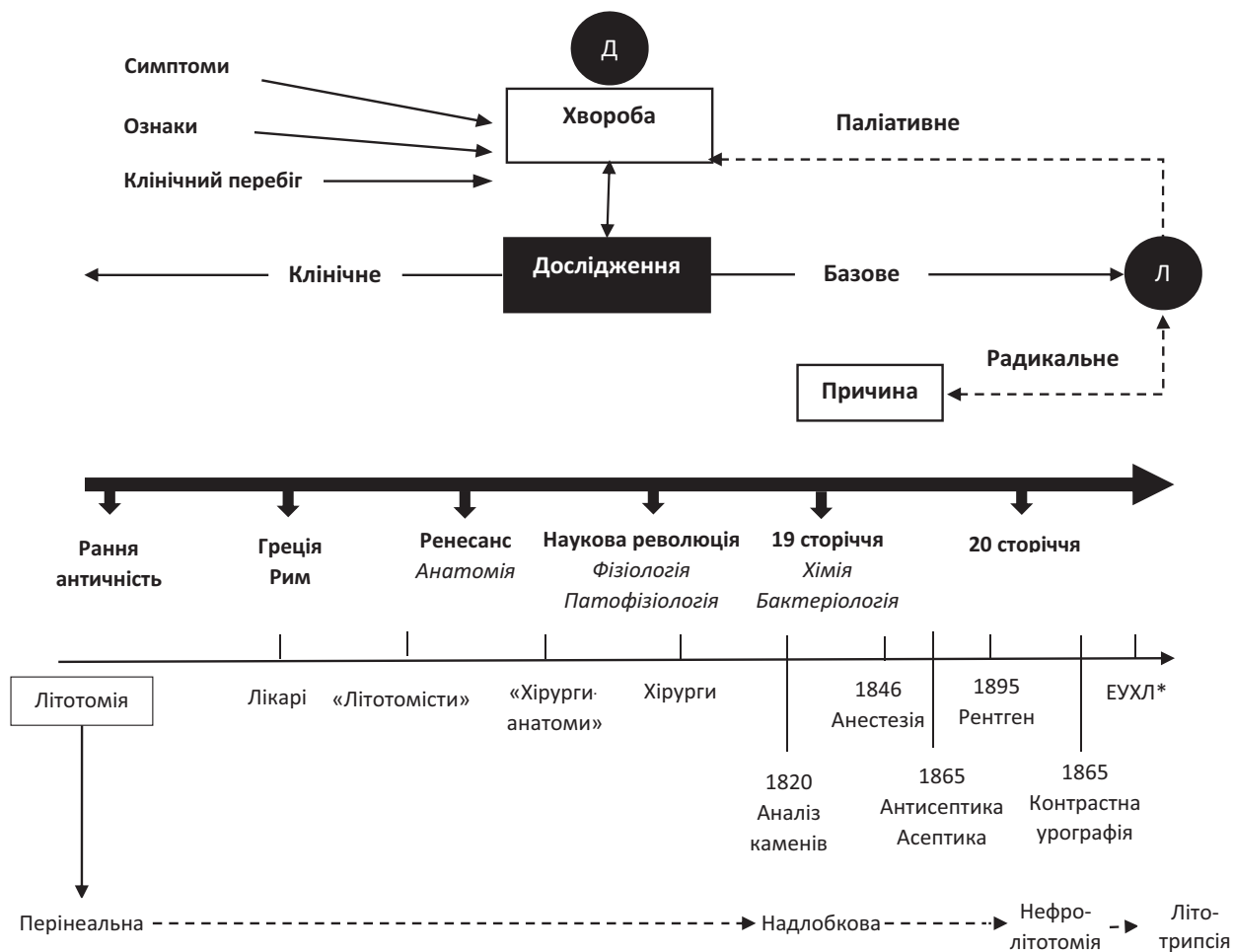
Сечокам'яна хвороба (СКХ) – це поліетіологічне захворювання, пов'язане з порушенням обміну речовин і супроводжується утворенням каменів у сечовивідних шляхах [1].

Перші описи захворювання відомі, починаючи з 5000 року до н. е. [2]. СКХ була добре відома протягом століть. Це чітко підтверджено різними археологічними знахідками, а також письменами про хво-

робливі конкременти та терапевтичні процедури, які проводились із метою їх видалення [3].

У 1901 р. англійський археолог Е. Сміт знайшов камінь сечового міхура у мумії віком 4500–5000 років в Ель-Амрі (Єгипті). Цей конкремент датується 4800 р. до н. е. і має ядро сечової кислоти з концентричними розшаруваннями оксалату кальцію та амоній-магній фосфату [4, 5]. Однак йому вдалося виявити лише чо-





**Рис. 1. Хронологія історії сечокам'яної хвороби [2]**

**Верня частина** – це схема для аналізу будь-якого захворювання на основі його діагностики (Д) і лікування (Л) у широкому контексті історичного минулого (товста лінія).

**Нижня частина** (тонка лінія) демонструє історію сечокам'яної хвороби від її виникнення в ранній античності до її сучасного лікування за допомогою екстракорпоральної ударно-хвильової літотрипсії (ЕУХЛ).

тири випадки СКХ у тисячах досліджених мумій, що дозволило зробити висновок, що СКХ була менш поширена в стародавньому Єгипті [3].

Найдавніші літературні цитати про СКХ, що описують симптоми та лікування, препарати для розчинення каменю, спостерігаються в медичних текстах Асути в Месопотамії між 3200 і 1200 роками до н. е. [4]. Також схеми лікування захворювань сечовивідних шляхів, включаючи камені, були знайдені в папірусі Еберса (1500 р. до н. е.), що є основним джерелом знань про стару традиційну єгипетську медицину [3].

Історія вивчення, діагностики та лікування СКХ наведена на рис. 1 [2].

Взагалі перші описи «різання каменю» зустрічаються в індійських і грецьких письменах. Для лікування хворих на СКХ у Стародавній Індії використовували дієтотерапію, уретральний шприц з лікувальним молоком, освітленим маслом чи лугами. Коли ці методи лікування були неефективними, використовували хірургічне втручання, яке детально опи-

сано в роботах Сушрути (близько 600 років до н. е.). Сушрута – хірург у Стародавній Індії та автор книги Sushruta Samhita, в якій описано понад 300 хірургічних процедур, включаючи літотомію промежини, що називалась «Штейншніт» («різання каменю»), яку він дуже детально описав, включаючи передопераційну підготовку, що складалась із оброблення операційного поля, очищення організму блювотними та очисними засобами, а також молитов та підношення богам [3–5].

У Стародавній Греції Гіпократ (460–377 рр. до н. е.) описав захворювання нирок і визначив симптоми каменів у сечовому міхурі, а за три століття до нашої ери Амоній вперше зазначив, що дроблення каменю в сечовому міхурі значно полегшить його видалення. Незважаючи на його революційні думки, хірургічні процедури видалення каменів стали популярними лише через століття [3, 4].

Давньогрецька медицина стала доступною в Римській імперії починаючи з першого століття до нашої ери. Одним із найвідоміших лікарів того часу був Авл Корнелій Цельс (бл. 25 р. до н. е. – бл. 50 р. н. е.). Він

намагався включити всі медичні знання в одну енциклопедію «De Medicina», яка була систематичним оглядом медицини і включала праці Гіппократа [3, 4]. В ній було описано типовий (колькоподібний) біль у животі у пацієнтів із СКХ, а також процедура літотомія з розрізом промежини, яку застосовували з дуже незначними змінами аж до кінця XVIII століття [3]. Він стверджував, що операцію необхідно проводити в теплому приміщенні, і подібно до Сушрути, він зазначав, що сильний і розумний помічник повинен сидіти біля голови пацієнта, щоб утримати його, але у випадках, коли «пацієнт досить сильний» він передбачав використання ще двох помічників (рис. 2) [17].

Гален (131–200 рр. н. е.) – давньоримський лікар, хірург та філософ грецького походження був послідовником Гіппократа, чий праці він намагався відновити. Він вважав, що гематурія, абсцеси та виразки нирок виникали внаслідок утворення конкрементів у нирках у вигляді піску або каменів великого розміру. Крім того, він проводив літотомію, яку описав Цельс [5].

Наприкінці Римської імперії всі знання та методи давньогрецької медицини були втрачені в Європі. Ченці V–XII століть були єдиними людьми, які все ще знали та виконували «старі» медичні процедури, а монастирі були єдиними місцями, де їх проводили [3].

У Візантійський період (з 167 до 732 р. н. е.) Павло Єгінський (625–690 рр. н. е.) практикував літотомію. Він також описав такі прояви СКХ: «у сечі видно відкладення піску, пацієнта мучить частий свербіж у статевому члені». Він виклав свої описи хірургічним процедурам у своїй шостій із семи книг, яка була цілком присвячена хірургії. Його передопераційні розпорядження включали накази пацієнтам постригти з висоти або потрясти з метою, щоб камінь опустився до шийки сечового міхура. Він використав лівобічний розріз, як описано його попередниками, і перев'язав рану полотном, змоченим олією та вином [5].

Давньоарабська медицина базувалася зазвичай на класичній римській та грецькій медичній літературі [5]. Разес (865–925 рр. н. е.), Ібн Сіна (Авіценна, 980–1037 рр.) та Альбукасіс (936–1013 рр. н. е.) також використовували процедури з видалення каменів [3]. Разес написав 23-томний виклад своїх творів, куди включив опис літотомії Павла Єгінського. У 10-му томі «Континенс» він описує нову техніку видалення великого каменю сечового міхура за допомогою міцних кліщів [5].

Альбукасіс (Ібн Аббас Альзахраві, 930–1013 рр. н. е.) з Кордови продемонстрував значний досвід у хірургії, модифікувавши техніку літотомії, яку практикували стародавні греки [6]. Він використовував скальпель («нечіл») (рис. 3), щоб зробити поперечний надріз конкремента, і запропонував «якщо камінь великий, то робити довгий надріз нерозумно, пацієнт може або померти, або це призведе до нетримання сечі через рану, тому краще камінь подрібнити, особливо у випадках, коли він неправильної форми». Альбукасіс ще раз описав спосіб дроблення каменю, але це не здобуло широкого застосування [5]. Він сприяв втіленню ідеї Разеса, сконструювавши спеціальні щипці, що називали примітивним літотритом, якими він захоплював конкременти.

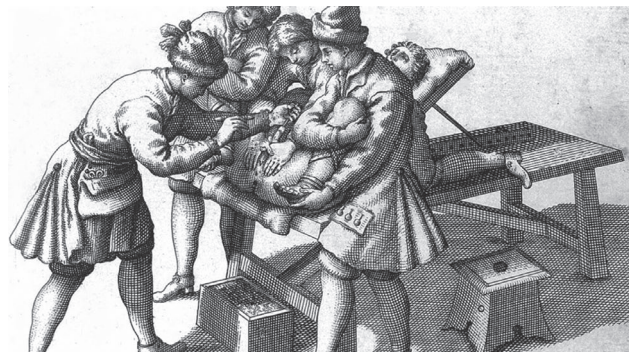


Рис. 2. Літотомія, описав Авл Корнелій Цельс [17]

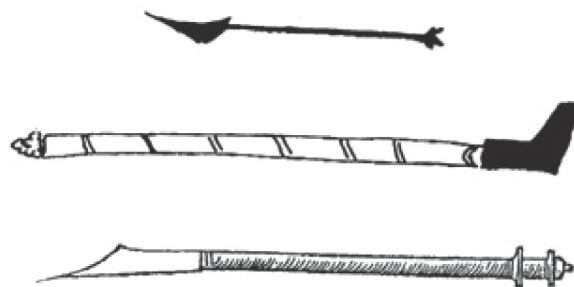


Рис. 3. Скальпель Альбукасіса [6]

Протягом середньовіччя в Європі (1096–1438 рр.) було мало активності в дослідженні та лікуванні СКХ [5]. У цю епоху літотомісти були фактично мандрівниками, які переїжджали з міста в місто в пошуках справ, часто це були шарлатани, які проводили літотомію на публіці без анестезії, зазвичай вона тривала кілька хвилин [4].

У XIV столітті Шоліак (1300–1367 рр.), який вважається батьком французької хірургії, написав «Хірургія магма», в якій поєднав медичні знання арабів, греків і свій власний досвід [5]. Він багато писав про СКХ, але ніколи не робив літотомію, яка на той час була небезпечною операцією, оскільки четвертий Латеранський собор у 1215 р. заборонив лікарям (більшість з яких були священнослужителями) виконувати хірургічні процедури, оскільки контакт із кров'ю чи рідиною організму вважався забруднюючим для чоловіків [4].

В епоху Відродження (1453–1600 рр.) нові процедури можна було випробувати на злочинцях [5]. Коло в 1475 р. використав надлобкову літотомію у злочинця. Після цього родина Коло у Франції протягом двох століть утримувала певну монополію на літотомію [4].

Фарніско де Романіс у 1520 р. запропонував звук для визначення шийки сечового міхура, і розріз промежини робився за звуком за допомогою широкого ножа під назвою «новакула» (рис. 4) [3]. Він також використовував ретрактори для дослідження. Його техніка була популяризована його учнем Маріанусом Санктусом і названа «операцією Маріануса»: вертикальний розріз завдовжки від двох до чотирьох дюймів робили гострим глибоким ножом «новакуллою»,

а тканини розділяли вниз до шийки сечового міхура, розширювач проводили через простату і шийку сечового міхура. Якщо камінь був занадто великий, то його розчавлювали великими щипцями, а уламок видаляли черпаком або гачком [4]. Рану залишали відкритою [7].

Через те, що під час операції використовували багато інструментів: ніж «новакула» (див. рис. 4), розширювач Санктуса (рис. 5), щипці Санктуса (рис. 6, 7), «кохлеар Санктуса» (рис. 8), вона отримала назву «apparatus major» [5].

У 1550 р. Кардан Мілана (1501–1576 рр.) провів першу операцію на нирці, коли відкрив поперековий абсцес і виявив 18 каменів. Більше не було згадок про цю процедуру протягом багатьох років, тому можливо він знайшов конкременти випадково [4].

П'єр Франко (1500–1561 рр.) переглянув надлобкову літотомію після невдалої промежної літотомії у дитини у 1561 р. [4]. Його пацієнт був дитиною трьох років з каменем у сечовому міхурі розміром з куряче яйце, хірургу не вдалося видалити камінь звичайним промежним методом через вузький вихід із таза, тому він змусив свого помічника штовхнути камінь пальцями вгору через пряму кишку, після чого він здійснив розріз безпосередньо над лобком над конкрементом і успішно його видалив [7]. Хоча процедура була успішною, через надзвичайну небезпеку цього підходу він написав у своїх роботах: «Я раджу людям не робити цього», після чого цю процедуру не виконували багато років [5, 7].

На початку XVII століття Ков'яр був одним із перших літотомістів, який рекомендував дробити камінь для полегшення його видалення [3].

Наступною значною подією в історії лікування СКХ було запровадження бічної літотомії Жаком де Больє (1651–1714 рр.). Відслуживши 5 років в кавалерії, Жак де Больє прийняв сан ченця і став відомим як «Frère Jacques», після чого він навчався літотомії в італійця і почав практикувати як мандрівний літотоміст без медичної кваліфікації [5]. Одного разу він випадково вдарився бічною частиною промежини, що «надихнуло» його на просторіший і безпечніший доступ до сечового міхура [8]. Жак де Больє удосконалив і популяризував бічну літотомію. Вважається, що він виконав понад 5000 операцій [5]. На жаль, цей метод все ще супроводжувався серйозними ускладненнями та смертністю.

Одним з останніх мандрівних-літотомістів був Жан Базейяк (1703–1781 рр.), який став відомим як Frère Co'me. Спочатку він використовував методику «apparatus major» для лікування бідної частини населення. Після чого він перейшов до використання латеральної літотомії та відкрив госпіталь у Парижі в 1753 р., де разом із племінником зробив понад 1000 літотомій [5].

У 1796 р. Дешам розробив різні способи літотомії промежини, найбільш широкого застосування здобула техніка «муаєн». Він розробив подвійний літотом із захищеними лопатями. Дюпоїтрен зробив крок далі і розробив подвійну літотомію, використовуючи подвійний літотом із захищеними лезами (рис. 9).

Наприкінці XVIII століття стало можливим визначення компонентів сечі, а також складу каменів, що дозволило виявити підвищене виділення сечової кислоти із сечею та сечової кислоти як загального компонента



Рис. 4. Новакула [5]

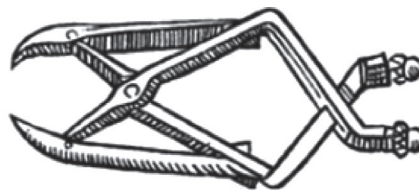


Рис. 5. Розширювач Санктуса [5]

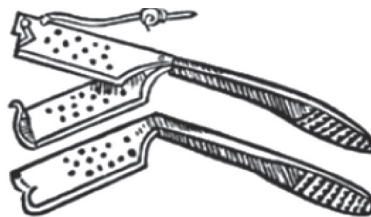


Рис. 6. Щипці Санктуса [5]

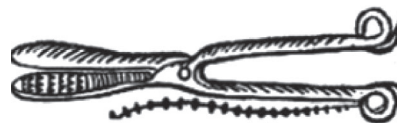


Рис. 7. Щипці Санктуса [5]



Рис. 8. Кохлеар Санктуса [5]



Рис. 9. Подвійний літотом Дюпоїтрена [5]

каменю у деяких хворих Карлом Вільгельмом Шеєле. Пізніше були з'ясовані інші детермінанти СКХ, причому кальцій і оксалат зустрічались у більшості випадків СКХ, рідше у складі конкрементів були ксантин або цистин. Проте цей прогрес у «дослідженні каменів» був незабаром забутий, і більшість досліджень, проведених після цього, були зосереджені на вивченні клінічної картини [3].

Вивчення СКХ стає все більш бурхливим у зв'язку з тим, що відомі історичні діячі починають страждати та приховувати це захворювання, серед них: король Бельгії Леопольд I, Петро Великий, Людовик XIV, Георг IV, Олівер Кромвель, Бенджамін Франклін, філософ Бекон, вчений Ньютон, лікарі Харві та Бургава та анатом Скарпа. Цікавим є те, що Наполеон Бонапарт та імператор Наполеон III страждали від каменів у сечовому міхурі та мали важкі симптоми, що, ймовірно, впливало на їхній світогляд, рішення та судження. Історики обговорюють, що могло б статися під час російської кампанії 1812 року та під час франко-прусської війни 1870 року, якби у них не було каменів у сечовому міхурі [4].

У XIX столітті відбулися модифікації та прийняття літотритів, використання яких не потребувало розрізів. Цю ідею в свій час запропонував Альбукасіс, розробивши «примітивний літотрит» [5].

У 1822 р. Леруа д'Етуаль, який шукав інші способи руйнування каменю, модифікував ідею «свердла» Альбукасіса і запропонував інструмент під назвою «літопріон» – прямий довгий інструмент із свердлом по центру [5].

Жан Сівіаль 13 січня 1824 року вперше представив літотриптичний інструмент, модифікувавши «примітивний літотрит», розроблений Альбукасісом, який дозволив йому роздробити, а потім видалити камінь сечового міхура через уретру, у лікарні Неккар у Парижі (рис. 10, 11) [3, 4]. Він почав розробку ще у 1817 р., коли був студентом другого курсу медичного факультету. Його перший грубий апарат був значно модифікований ним самим та представлений світу аж у 1824 р. [7]. Саме цю подію можна вважати початком використання літотритів і започаткуванням ендouroлогії при дробленні каменів [4].

У 1832 р. Чарльз Ертелу у Парижі описав принцип сучасного літотрити та представив свій «ударний літотрит» (рис. 12) [5].

Генрі Дж. Бігелу (1818–1890 рр.), бостонський уролог, був стурбований небезпекою гострих осколків всередині сечового міхура після застосування літотри-ту, тому розробив новий твердіший і міцніший, який міг розтрощити більші камені (рис. 13) [5]. У 1874 р. Бігелу вперше здійснив літолапаксію шляхом введення літотрити у сечовий міхур під анестезією [4]. Після цього смертність знизилась з <24% до 2,4% [5].

Тим часом, коли літолапаксія набирала популярності, були спроби альтернативних хірургічних процедур для видалення конкрементів: Густав Сімон (1824–1876 рр.), який вже виконував планову нефрєктомію з приводу нориці в 1869 р., виконав вперше її у пацієнтки із СКХ, у 1873 р. Інгалс у Бостоні здійснив першу нефротомію, у 1879 р. Гейнеке провів першу пієлотомію, у 1881 р. Ле Денту у Франції зробив першу нефролітотомію, у 1889 р. Куммель і Барденхойер провели першу часткову нефрєктомію у пацієнта із СКХ [5].

Із збільшенням використання цистоскопа Нітце та системи стрижень–лінза Гопкінса Янг і Маккей (1870–1945 рр.) були першими, хто виконали уретроскопію у 1912 р. та повідомили про неї у 1929 р., а також вони розробили «жорсткий» цистоскопічний літотрит.



Рис. 10. Літотрит Сівіале [9]



Рис. 11. Літотрит Сівіале [5]



Рис. 12. Ударний літотрит Ертлоу [5]



Рис. 13. Літотрит Бігелу [5]

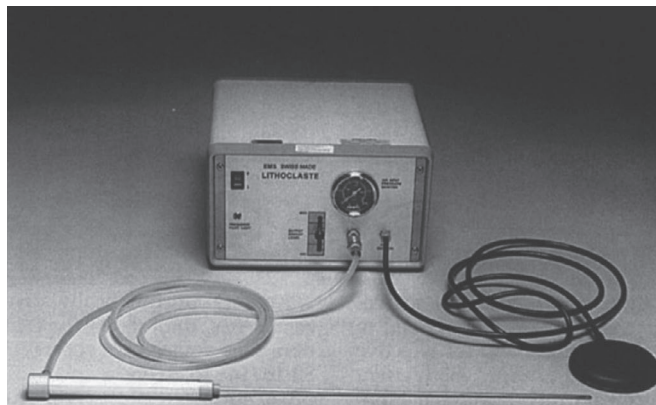
У 1964 р. Маршалл вперше провів «гнучку» уретероскопію за допомогою фіброскопа діаметром 3 мм [4].

Наприкінці 50-х років XX століття фізик Юткін описав електрогідролітичний літотриптис, яка була першою моделлю інтракорпоральної літотриптисії, доступної для клінічного використання [9].

У 1955 р. під час спроби виконати артеріограму нирки Уїллард Гудвін першим встановив черезшкірну нефростомічну трубку, через яку ввів рентгеноконтрастну речовину, виконавши першу антеградну нефростограму. Такий підхід доктора Гудвіна дав по-



**Фото. Чауссі, Айзенбергер і Форссман. Розробка апарату ЕУХЛ [9]**



**Рис. 14. «Lithoclast» (1992) [12]**

чаток для реалізації нового черезшкірного доступу до нирки [10].

У 1976 р. Фернсторм і Джохансон першими описали техніку видалення ниркових конкрементів через черезшкірну нефростому під рентгенологічним контролем і запровадили перкутанну нефролітотрипсію (ПНЛ) [10, 11].

У 1978 р. Артур Сміт описав перше антеградне встановлення стента, коли він встановив стент Гіббонса через черезшкірну нефростому у пацієнта з реімплантованим сечоводом, щоб припинити витік сечі. Він ввів термін «ендоурологія», щоб описати закриті, контрольовані маніпуляції на сечостатево-му тракті [10].

Проте з появою першого екстракорпорального ударно-хвильового апарату в 1980 р. спостерігалися різкі зміни в лікуванні каменів [7]. Започаткував екстракорпоральну ударно-хвильову літотрипсію (ЕУХЛ) Крістіан Чауссі на початку 80-х років ХХ століття. ЕУХЛ базувалась на використанні ударних хвиль, які, проходячи через воду та м'які тканини, цілеспрямовано перетворювали камінь на піскоподібні частинки, які можуть вимиватись з організму природним шляхом (фото) [9].

У 1984 р. Управління з контролю за якістю харчових продуктів і медикаментів США схвалило використання апаратів ЕУХЛ, після чого він отримав значне поширення у всьому світі. Не дивлячись на те, що останні дослідження підкреслюють обмеження цього апарату [4], ЕУХЛ залишається амбулаторною процедурою, яка добре переноситься, але це не єдиний підхід для лікування каменів при СКХ. Уретероскопія дозволила пройти через сечовід для лікування як каменів сечоводів, так і ниркових конкрементів. Починаючи з 80-х років ХХ століття ультразвук, лазер і електрогідралічна літотрипсія забезпечила велику гнучкість у націленні на конкременти залежно від розміру та локалізації. На відміну від ЕУХЛ ці методи потребують встановлення контакту зонду із конкрементами [5].

У 1986 р. була розпочата розробка лазера для фрагментації конкрементів сечоводу, значні досягнення в лазерних волокнах і системах генерації електроенергії

зробили лазерну літотрипсію методом вибору для руйнування каменів у сечоводі [4].

Найновішим методом, схваленим для фрагментації конкрементів нирок, сечоводів і сечового міхура, є пневматична літотрипсія. Першим пристроєм розробленим для цього був пневматичний пристрій «Lithoclast» (рис. 14). Він був розроблений швейцарською компанією у 1992 р. [5]. Цей пристрій має подібний до пневматичного відбійного молотка механізм роботи: за допомогою прямого контакту твердим, жорстким зондом виконують фрагментацію каменів [12].

На сьогодні СКХ стала світовою проблемою, поширеність захворювання зростає з кожним роком. Незважаючи на те, що протягом багатьох років розвивалися різні способи лікування, існують розбіжності щодо клінічних показань та ефективності кожного з варіантів лікування [11]. За останні два десятиліття ендурологія із застосуванням малоінвазивних процедур стала значно поширеною та майже повністю замінила відкриту хірургію, яку виконують менш ніж у 4% пацієнтів із СКХ [4, 11].

Черезшкірна нефролітотомія (ЧНЛ) швидко стала «золотим стандартом» лікування всіх каменів розміром більше 2 см [13]. Процедура виконується з використанням задньої чашечки зазвичай у верхньому або нижньому полюсі залежно від локалізації конкрементів та близькості прилеглих органів. Після того, як доступ до колекторної системи буде отримано, шлях до ниркової миски розширюється за допомогою радіології. У випадку, якщо ціле видалення каменю неможливо, то джерела енергії використовуються для розбивання каменю [14].

Доведено, що ЕУХЛ є безпечним і ефективним методом лікування більшості каменів верхніх сечових шляхів [15]. Хоча ЕУХЛ і є дієвим методом для багатьох хворих, існує ймовірність, що він може не спрацювати і знадобиться подальше лікування. Інші процедури можуть мати більший відсоток успіху, хоча вони є більш інвазивним і внаслідок цього можуть викликати більш тяжкі ускладнення [16].

Незважаючи на всі відкриття, досі тривають пошуки менш інвазивних методів лікування СКХ [4].

## Відомості про авторів

**Нікітін Олег Дмитрович** – д-р мед. наук, проф., завідувач, кафедра урології, Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, м. Київ; тел.: (067) 209-42-22. *E-mail: o.nikitin@i.ua*  
ORCID: 0000-0002-6563-7008

**Самчук Павло Олександрович** – асистент, кафедра урології, Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, м. Київ; тел.: (097) 951-86-75. *E-mail: doctorspa@ukr.net*  
ORCID: 0000-0001-6164-8634

**Красюк Олексій Юрійович** – студент, Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, м. Київ; тел.: (063) 754-52-24. *E-mail: krasjuk778@gmail.com*  
ORCID: 0009-0004-3737-2796

**Корицький Андрій Вікторович** – аспірант, кафедра урології, Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, м. Київ; тел.: (067) 951-93-57. *E-mail: andriykorickij@gmail.net*  
ORCID: 0000-0001-9607-591X

**Комісаренко Ігор Михайлович** – аспірант, кафедра урології, Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, м. Київ; тел.: (095) 244-66-66. *E-mail: ksenznikita@gmail.net*  
ORCID: 0009-0001-1649-3650

**Нашеда Сергій Васильович** – доцент, кафедра хірургії, Міжнародний європейський університет, м. Київ; тел.: (066) 848-23-89. *E-mail: sergeynsd78@gmail.com*  
ORCID: 0000-0002-0617-1885

## Information about the authors

**Nikitin Oleg D.** – MD, PhD, DSc, Professor, Head of the Department of Urology, Bogomolets National Medical University, Kyiv; tel.: (067) 209-42-22. *E-mail: o.nikitin@i.ua*  
ORCID: 0000-0002-6563-7008

**Samchuk Pavlo O.** – MD, Assistant of Professor, Department of Urology, Bogomolets National Medical University, Department of Urology, Kyiv; tel.: (097) 951-86-75. *E-mail: doctorspa@ukr.net*  
ORCID: 0000-0001-6164-8634

**Krasiuk Oleksii Yu.** – Student, Bogomolets National Medical University, Kyiv; tel.: (063) 754-52-24. *E-mail: krasjuk778@gmail.com*  
ORCID: 0009-0004-3737-2796

**Korytskyi Andrii V.** – MD, PhD-student, Department of Urology, Bogomolets National Medical University, Department of Urology, Kyiv; tel.: (067) 951-93-57. *E-mail: andriykorickij@gmail.net*  
ORCID: 0000-0001-9607-591X

**Komisarenko Ihor M.** – MD, PhD-student, Department of Urology, Bogomolets National Medical University, Department of Urology, Kyiv; tel.: (095) 244-66-66. *E-mail: ksenznikita@gmail.net*  
ORCID: 0009-0001-1649-3650

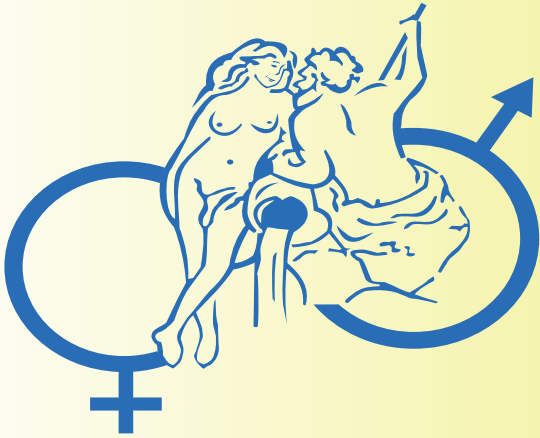
**Nasheda Serhii V.** – MD, PhD, Associate Professor, Department of Surgery, International European University, Kyiv; tel.: (066) 848-23-89. *E-mail: sergeynsd78@gmail.com*  
ORCID: 0000-0002-0617-1885

## ПОСИЛАННЯ

- Pasyechnikov SP, Vozianov SO, Lisovyy VM, Kostyev FI, Lyulko OO, Sarychev LP, et al. Urolohiya: natsional'nyy pidruchnyk dlya studentiv vyshchykh medychnykh navchal'nykh zakladiv IV rivnya akredytatsiyi: 3 vydannya, vypravlene i dopovnene. Vinnytsya: Nova Knyha; 2019. 432 s.
- Eknoyan G. History of urolithiasis. Clin Rev Bone Min Metab. 2004;(2):177-85. doi: 10.1385/BMM:2:3:177.
- López M, Hoppe B. History, epidemiology and regional diversities of urolithiasis. Pediatr Nephrol. 2010;25(1):49-59. doi: 10.1007/s00467-008-0960-5.
- Tefekli A, Cezayirli F. The history of urinary stones: in parallel with civilization. ScientificWorldJournal. 2013;2013:423964. doi: 10.1155/2013/423964.
- Shah J, Whitfield HN. Urolithiasis through the ages. BJU Int. 2002;89(8):801-10. doi: 10.1046/j.1464-410x.2002.02769.x.
- Abdel-Halim RE, Altwajiri AS, Elfaqih SR, Mitwalli AH. Extraction of urinary bladder stone as described by Abul-Qasim Khalaf Ibn Abbas Alzahravi (Albucasis) (325-404 H, 930-1013 AD). A translation of original text and a commentary. Saudi Med J. 2003;24(12):1283-91.
- Riches E. The history of lithotomy and lithotripsy. Ann R Coll Surg Engl. 1968;43(4):185-99.
- Ellis H. A History of Bladder Stone. J Royal Soc Med. 1979;72(4):248-51. doi:10.1177/014107687907200403.
- Engel R, Patel S, Museum D. Stone Disease [Internet]. American Urological Association. 2016. Available from: <https://www.urologichistory.museum/histories/urologic-conditions/stone-disease>.
- Patel SR, Nakada SY. The modern history and evolution of percutaneous nephrolithotomy. J Endourol. 2015;29(2):153-7. doi: 10.1089/end.2014.0287.
- Shafi H, Moazzami B, Pourghasem M, Kasaean A. An overview of treatment options for urinary stones. Caspian J Intern Med. 2016;7(1):1-6.
- Zheng W, Denstedt JD. Intracorporeal lithotripsy. Update on technology. Urol Clin North Am. 2000;27(2):301-13. doi: 10.1016/s0094-0143(05)70259-7.
- Türk C, Knoll T, Petrik A, Sarica K, Straub M, Seitz C, et al. EAU Guidelines on Urolithiasis. Arnhem: EAU Guidelines Office; 2012. 120 p.
- Rodríguez D, Sacco DE. Minimally invasive surgical treatment for kidney stone disease. Adv Chronic Kidney Dis. 2015;22(4):266-72. doi: 10.1053/j.ackd.2015.03.005.
- Coptcoat MJ, Webb DR, Kelllett MJ, Fletcher MS, McNicholas TA, Dickinson IK, et al. The complications of extracorporeal shockwave lithotripsy: management and prevention. Br J Urol. 1986;58(6):578-80. doi: 10.1111/j.1464-410x.1986.tb05888.x.
- Persad R. Extracorporeal shock wave lithotripsy (ESWL) [Internet]. 2023 Available from: <https://www.bupa.co.uk/health-information/urinary-bladder-problems/extracorporeal-shock-wave-lithotripsy>.
- Ellis H. A history of bladder stone. J R Soc Med. 1979 Apr;72(4):248-51. doi: 10.1177/014107687907200403. PMID: 399632; PMCID: PMC1437036.

Стаття надійшла до редакції 15.02.2023. – Дата першого рішення 21.02.2023. – Стаття подана до друку 24.03.2023

# УКРАЇНСЬКИЙ ІНСТИТУТ СЕКСОЛОГІЇ ТА АНДРОЛОГІЇ



## СЕКСОЛОГІЯ АНДРОЛОГІЯ ГІНЕКОЛОГІЯ ХІРУРГІЯ УРОЛОГІЯ



- сексуальні розлади у чоловіків та жінок
- захворювання статевої сфери у дітей
- хірургічне лікування порушень ерекції
- урологічні та андрологічні захворювання
- інфекції, що передаються статевим шляхом
- гінекологія: консервативне та хірургічне лікування
- безпліддя подружньої пари
- хірургічні хвороби та пластична хірургія
- консультації з питань сімейної та дитячої психології, психотерапія
- лабораторна діагностика, УЗД, доплерографія
- усі види масажу, лікувальна сауна
- стаціонар

[www.sexology.com.ua](http://www.sexology.com.ua)  
e-mail: [sexology@sexology.com.ua](mailto:sexology@sexology.com.ua)

**(044) 486 5887**

НАША АДРЕСА: 04053, м. Київ, вул. Володимира  
Винниченка, 9-А, корп. 2, поверх 3



Bionorica®

# Канефрон® Н

Інвестиція в ефективність лікування



- 🍃 Зменшує частоту рецидивів циститу<sup>1</sup>, хронічного пієлонефриту<sup>2</sup>
- 🍃 Запобігає повторному каменеутворенню<sup>3</sup>
- 🍃 Прискорює клініко-лабораторне відновлення після інвазивних втручань<sup>4</sup>

**Канефрон® Н покращує результати комплексної терапії запальних процесів сечових шляхів та СКХ**

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

Канефрон® Н. Таблетки, вкриті оболонкою: 1 таблетка містить порошок висушених лікарських рослин: трави золототисячника 18 мг, кореня любистку 18 мг, листя розмарину 18 мг. Краплі оральні: 100 г крапель містять 29 г водно-спиртового екстракту (1:16) з лікарських рослин: трави золототисячника 0,6 г, кореня любистку 0,6 г, листя розмарину 0,6 г. Показання. Для комплексного лікування запальних захворювань сечовивідних шляхів. Профілактика утворення сечових каменів, у тому числі і після їх видалення. Протипоказання. Підвищена індивідуальна чутливість до компонентів препарату. Пептична виразка у стадії загострення. Краплі не слід застосовувати як монотерапію у випадках порушень функції нирок. Не слід застосовувати Канефрон® Н для діуретичної терапії набряків, спричинених серцевою або нирковою недостатністю. Умови відпуску. Без рецепту.

Канефрон® Н таблетки, вкриті оболонкою: Р.П. UA/4708/02/01 від 20.10.2021; Канефрон® Н краплі оральні: Р.П. UA/4708/01/01 від 20.10.2021. Виробник: Біонорика СЕ (Німеччина). ТОВ «Біонорика», 02095, м.Київ, вул. Княжий Затон, 9; тел.: (044) 594-66-88; e-MAIL: INFO@BIONORICA.UA.

