

# Сравнительная оценка клинической эффективности различных малоинвазивных методов лечения уретеролитиаза

**В.Р. Фанарджян**

Отделение урологии Медицинского центра «Эребуни», Республика Армения, г. Ереван

В последние годы отмечается увеличение заболеваемости и распространенности мочекаменной болезни (МКБ) в Армении (рост инцидента в 3,8 раза, а преваленса – в 2,5 раза). «Золотым стандартом» лечения МКБ с камнями мочеточников считают дистанционную литотрипсию (ДЛТ), контактную уретеролитотрипсию (в том числе лазерную – КЛЛТ) и перкутанную нефролитотрипсию (ПНЛТ).

**Цель исследования:** сравнительное оценивание клинической эффективности ДЛТ, ПНЛТ и КЛЛТ у больных с крупными камнями (>1 см) проксимального отдела мочеточника.

**Материалы и методы.** В медицинском центре «Эребуни» (г. Ереван) 180 больным уретеролитиазом были проведены различные операции по удалению камней. Сформированы три клинические группы: 1-я группа – 60 больных, которым операция проведена методом ДЛТ; 2-я группа – 60 больных, которым проведена операция методом ПНЛТ; 3-я группа – 60 больных, которым проведена операция КЛЛТ.

**Результаты.** Клиническая эффективность ДЛТ (Stone free) составила 93,3%, ПНЛТ – 98,3%, КЛЛТ – 98,3%. Отношение шансов наступления «Stone free» в 1-й клинической группе к шансам его наступления во 2-й клинической группе составило 0,237 при 95% ДИ от 0,026 до 2,188, что свидетельствует о большей вероятности наступления «Stone free» во 2-й и в 3-й клинических группах (при проведении ПНЛТ и КЛЛТ), чем в 1-й клинической группе (при проведении ДЛТ).

**Заключение.** Существует определенная взаимосвязь между фактором риска (вид оперативного вмешательства) и исходом (Stone free), а именно: при проведении ПНЛТ и КЛЛТ шансы наступления «Stone free» выше, чем при ДЛТ.

**Ключевые слова:** дистанционная литотрипсия, контактная лазерная литотрипсия, отношение шансов, перкутанная нефролитотрипсия, Stone free.

Мочекаменная болезнь (МКБ) в структуре болезней органов мочевыделительной системы занимает третье место по распространенности после неспецифических воспалительных заболеваний почек, мочевых путей и патологии предстательной железы [2, 6, 10]. При этом до 50% от общего числа больных МКБ составляют пациенты с МКБ с локализацией камней в мочеточниках [12].

В Республике Армения за последние годы также наблюдается рост заболеваемости МКБ. Так, по данным статистического ежегодника МЗ РА «Здоровье и здравоохранение – 2015» [1] за 2000–2014 г. впервые диагностированная заболеваемость МКБ увеличилась с 52,2 до 196,2 на 100 000 населения (в 3,8 раза). Общая заболеваемость за тот же промежуток времени увеличилась с 208,9 до 519,6 на 100 000 населения (в 2,5 раза).

Согласно рекомендациям Европейской ассоциации урологов (EAU), дистанционная литотрипсия (ДЛТ) и контактная уретеролитотрипсия (в том числе контактная лазерная литотрипсия – КЛЛТ), являются методами первого выбора в оперативном лечении камней мочеточника [4]. Однако при использовании этих методов не всегда удается достичь «состояния, свободного от камней» («stone free rate») после проведе-

ния одного и даже нескольких вмешательств, тем более, когда их применяют для удаления крупных камней мочеточника, локализующихся в верхней его трети. В последующем таким пациентам нередко выполняются повторные оперативные вмешательства, часто возникает необходимость в длительном дренировании почки стентом или нефростомическим дренажом, что отрицательно влияет на качество жизни. Вследствие этого для удаления крупных камней верхней трети мочеточника нередко применяют перкутанную нефролитотрипсию (ПНЛТ).

**Цель исследования:** сравнительное оценивание клинической эффективности ДЛТ, ПНЛТ и КЛЛТ у больных с крупными камнями (>1 см) проксимального отдела мочеточника.

**Дизайн исследования:** наблюдательное ретроспективное клиническое контролируемое исследование «случай–контроль» (case-control study) с применением частотного (группового) метода подбора пар (paired design).

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В медицинском центре «Эребуни» (г. Ереван) 180 больным уретеролитиазом были проведены различные операции по удалению камней. Сформированы три клинические группы: 1-я группа – 60 больных, которым операция проведена методом ДЛТ; 2-я группа – 60 пациентов, которым операция проведена методом ПНЛТ; 3-я группа – 60 больных, которым операция проведена методом КЛЛТ. Объем выборки был рассчитан после проведения пробного (пилотного) исследования по формуле:

$$n = (Z_{\alpha} + Z_{\beta})^2 \frac{p_1(1-p_1) + p_2(1-p_2)}{\Delta^2}$$

где  $p_1$  и  $p_2$  – доли признака в обеих группах;  $\Delta$  – минимальная (клинически значимая) величина различий, которую необходимо обнаружить;  $Z_{\alpha}$  и  $Z_{\beta}$  – критические значения нормального стандартного распределения для заданных  $\alpha$  и  $\beta$ , которые определяются по специальной таблице [11]. Исходя из значений долей «Stone free» пробного исследования и принимая величину предельно допустимой ошибки за 5%, клинически значимой разницы между долями для данного показателя за 5, критическое значение критерия ( $\alpha$ ) за 5% (1,96), а мощность критерия ( $\beta$ ) за 80% (0,84) требуемый объем выборки был рассчитан путем подстановки фактических значений  $p_1$  (0,48) и  $p_2$  (0,49) показателя «Stone free» в вышеприведенную формулу:

$$n = (1,96 + 0,84)^2 \frac{0,48(1-0,48) + 0,49(1-0,49)}{0,28^2} = 49,95$$

итого:  $n \gg 50$

Учитывая, что часть пациентов выбывает из исследования по различным причинам (летальный исход, отказ от лечения, отказ от участия в исследовании, смена места жительства и т.п.), к рассчитанному таким образом числу больных (50), следуя рекомендациям, изложенным в руководствах по медицинской статистике, были добавлены дополнительно 20%. В итоге искомый объем выборки составил:  $50+10=60$  человек [8, 5]. Учитывая, что при равном числе испытуемых (пациентов) в сравниваемых группах достигается максимальная статистичес-

Таблица 1

**Характеристика сеансов ДЛТ у больных 1-й группы**

Кратность сеансов	Число больных		Количество сеансов	
	Абс. число	%	Абс. число	%
1 сеанс	19	31,7	60	53,6
2 сеанса	30	50,0	41	36,6
3 сеанса	11	18,3	11	9,8
Итого	60	100	112	100

Таблица 2

**Клиническая эффективность каждого из сеансов ДЛТ у больных 1-й группы**

Сеансы	Общее число больных	Число больных означенного сеанса	Число пролеченных больных после сеанса	
			Абс. число	%
1 сеанс	-	60	19	31,7
2 сеанс	-	41	30	73,2
3 сеанс	-	11	7	63,6
Итого	60	112	56	93,3

кая чувствительность исследования, во все три группы было включено по 60 пациентов [7, 13]. Исследование было одобрено Этическим комитетом ЕГМУ и соответствует принципам, обозначенным в Хельсинкской декларации (протокол № 6).

Результаты исследований были подвергнуты статистической обработке с использованием непараметрических критериев (критерий  $\chi^2$  Пирсона, одновыборочный биномиальный критерий). Статистическую обработку результатов исследования проводили с использованием пакета прикладных статистических программ SPSS-21.0.

**РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ**

Основным показателем клинической эффективности лечения больных МКБ является показатель Stone free – полное разрушение и/или удаление камня [3]. Полного разрушения камней зачастую удается добиться при проведении многократных сеансов ДЛТ. Определенный интерес представлял анализ частоты Stone free в зависимости от кратности сеансов.

Данные табл. 1 свидетельствуют, что пациентам 1-й группы было проведено 112 сеансов ДЛТ. Из них 60 пациентам – по 1 сеансу, 41 – по 2 сеанса, 11 – по 3 сеанса. Следует отметить, что у 4 пациентов 1-й группы проведение ДЛТ оказалось неэффективным, и по определившимся в ходе лечения показаниям этим больным были проведены другие методы лечения уретеролитиаза.

Клиническая эффективность при выполнении одного первичного сеанса ДЛТ составила 31,7%; второго сеанса – 50,0%;

третьего сеанса – 18,3%; (проценты рассчитаны от исходного числа пациентов – 60). Всего проведение неоднократных сеансов ДЛТ потребовалось для 41-го (27,8%) пациента.

Представляет определенный интерес также вопрос о том, какова клиническая эффективность каждого сеанса ДЛТ, рассчитанная от числа пациентов, которым потребовалось проведение повторных сеансов.

По данным табл. 2, клиническая эффективность первого сеанса ДЛТ составила 31,7%; второго сеанса – 73,2%; третьего сеанса – 63,6% (проценты рассчитаны от исходного числа пациентов, которым потребовалось проведение данных сеансов – 60, 41, 11). Таким образом, общая клиническая эффективность ДЛТ в исследовании составила 93,3%.

В табл. 3 представлены показатели клинической эффективности трех методов лечения уретеролитиаза (ДЛТ, ПНЛТ и КЛЛТ) согласно основному критерию – «Stone free».

Для проведения дальнейшей сравнительной оценки клинической эффективности методов лечения и выбора статистического критерия было необходимо определить тип распределения переменной «Stone free» в изучаемых клинических группах. Анализ, проведенный согласно одновыборочному биномиальному критерию показал, что переменные «Stone free» у больных 1-й, 2-й и 3-й клинических групп не имеют нормальный характер распределения. Следовательно, для дальнейшего выявления различий между показателями клинической эффективности у больных клинических групп необходимо использовать непараметрические критерии. Учитывая, что переменные «Stone free» являются номинальными, а выборки (клинические группы) – независимыми, для сравнения различий в частоте «Stone free» между тремя группами был применен критерий согласия  $\chi^2$  Пирсона.

С помощью данного критерия оценивается значимость различий между фактическим (выявленным в результате исследования) количеством исходов и теоретическим количеством, которое можно ожидать в изучаемых группах при справедливости нулевой гипотезы.

Учитывая, что число выборок больше двух (три клинические группы), на первом этапе нашего анализа было рассчитано значение критерия согласия  $\chi^2$  Пирсона для всех групп при помощи многопольной (произвольной) таблицы сопряженности (crosstabs) (табл. 4–5).

Как свидетельствуют данные табл. 5, критерий  $\chi^2$  Пирсона составляет:  $\chi^2_{(2)} = 3,103$  ( $p=0,212$ ), что меньше критического значения (5,991;  $\alpha=0,05$  при двух степенях свободы). Следовательно, между частотой «Stone free» в трех клинических группах и видом оперативного вмешательства статистически значимая связь отсутствует, клиническая эффективность трех методов лечения (ДЛТ, ПНЛТ и КЛЛТ) равноценна. На следующем этапе исследования был проведен отдельный межгрупповой анализ взаимосвязи между частотой Stone free и видом оперативного вмешательства.<sup>1</sup>

Таблица 3

**Показатели клинической эффективности у больных трех клинических групп**

Группа	Полное удаление камня (Stone free)					
	Да		Нет		Всего	
	Абс. число	%	Абс. число	%	Абс. число	%
1-я	56	93,3	4	6,7	60	100
2-я	59	98,3	1	1,7	60	100
3-я	59	98,3	1	1,7	60	100
Всего	174	96,7	6	3,3	180	100

<sup>1</sup> Учитывая, что во 2-й и 3-й клинических группах частота наступления Stone free одна и та же (59), анализ проведен только между 1-й и 2-й группами с дальнейшей экстраполяцией результатов.

Таблица 4

Произвольная таблица сопряженности

Группа	Stone free		Всего
	Да	Нет	
1-я	56	4	60
2-я	59	1	60
3-я	59	1	60
Всего	174	6	180

Таблица 5

Критерий  $\chi^2$  Пирсона, рассчитанный при помощи произвольной таблицы

Критерий	Значение	Критическое значение	Степень свободы	Значимость
$\chi^2$ Пирсона	3,103	5,991	2	0,212

В таблицах 6–10 приведены результаты расчета критерия согласия  $\chi^2$  Пирсона с поправкой Йетса, точного критерия Фишера, критериев  $\lambda$  и  $\tau$  Гудмена–Краскела, коэффициентов сопряженности и неопределенности, а также расчет отношения шансов (ОШ) с 95% доверительным интервалом (ДИ), произведенного при помощи четырехпольной таблицы сопряженности для показателей частоты «Stone free» в 1-й и во 2-й клинических группах.

Как свидетельствуют данные табл. 6, из 60 больных 1-й клинической группы у 56 (93,3%) больных отмечали «Stone free», а у 4 (6,7%) – нет. Из 60 больных 2-й клинической группы у 59 (98,3%) пациентов отмечали Stone free, а у 1 (1,7%) – нет. Наблюдаемые значения частоты «Stone free» составили 56 и 59 для 1-й и 2-й групп соответственно. Ожидаемая частота для обеих групп составила 57,5.

Как свидетельствуют данные табл. 7, критерий  $\chi^2$  Пирсона составляет:  $\chi^2_{(1)}=1,878$  ( $p=0,171$ ). Данное значение критерия  $\chi^2$  меньше критического (3,841;  $\alpha=0,05$  при одной степени свободы), следовательно между частотой Stone free в 3-х клинических группах и видом оперативного вмешательства статистически значимая связь отсутствует. Значение критерия  $\chi^2$  с поправкой Йетса равно 0,835 ( $p=0,361$ ), что также меньше критического значения (3,841). Отношение правдоподобия составляет 2,006 ( $p=0,157$ ), что также меньше критического значения (3,841). Следовательно, подтверждается отсутствие связи между частотой наступления Stone free и видом оперативного вмешательства.

Перечисленные критерии дают приблизительную (асимптотическую) оценку вероятности распределения при верности нулевой гипотезы об отсутствии взаимосвязи между фактором риска (вид оперативного вмешательства) и исходом (Stone free). Однако в данном случае переменные «Stone free» во всех клинических группах не носят нормальный характер. Следовательно, точную вероятность можно рассчитать с помощью критерия Фишера. Как видно из табл. 7, уровень значимости согласно критерию Фишера составляет 0,364, что также свидетельствует об отсутствии статистически значимой связи между видом оперативного вмешательства и частотой наступления «Stone free».

При анализе номинальных переменных следует проводить расчет величины ошибки при прогнозировании значений зависимой переменной (Stone free) с помощью независимой переменной (вид оперативного вмешательства), а также определить степень точности прогноза. Как видно из табл. 8, коэффициент  $\lambda$  Гудмена–Краскела составляет:  $\lambda=0,000$ , что свидетельствует, что вид оперативного вмешательства не улучшает прогнозирование наступления «Stone free». Чуть большее значение принимает коэффициент неопределенности ( $U=0,048$ ,  $p=0,157$ ), согласно которому ошибка прогнози-

Таблица 6

Фактическая и ожидаемая частоты «Stone free» в 1-й и во 2-й клинических группах

Группа	Показатели	Stone free		Итого
		Да	нет	
1-я	Частота	56	4	60
	Ожидаемая частота	57,5	2,5	60,0
	% в группе	93,3%	6,7%	100,0%
2-я	Частота	59	1	60
	Ожидаемая частота	57,5	2,5	60,0
	% в группе	98,3%	1,7%	100,0%
Всего	Частота	115	5	120
	Ожидаемая частота	115,0	5,0	120,0
	% в группе	95,8%	4,2%	100,0%

Таблица 7

Оценка значимости различий частоты «Stone free» в зависимости от вида оперативного вмешательства (1-я и 2-я клинические группы)

Критерий	Значение	Степень свободы	Уровень значимости		
			Асимптотическая (2-сторонняя)	Точная (2-сторонняя)	Точная (1-сторонняя)
$\chi^2$ Пирсона	1,878	1	0,171	-	-
Поправка Йетса	0,835	1	0,361	-	-
Отношение правдоподобия	2,006	1	0,157	-	-
Критерий Фишера	-	-	-	0,364	0,182

Оценка прогноза наступления «Stone free» в зависимости от вида оперативного вмешательства (1-я и 2-я клинические группы)

Критерий	Значение	Асимптотическая ошибка	Асимптотическая значимость
$\lambda$ Гудмена-Краскела	0,000	0,000	-
$\tau$ Гудмена-Краскела	0,016	0,020	0,172
U коэффициент неопределенности	0,048	0,061	0,157

Таблица 9

Оценка силы связи между видом оперативного вмешательства (1-я и 2-я клинические группы) и частотой «Stone free»

Критерий	Значение	Сила связи	Уровень значимости
Коэффициент	-0,125	несущественная, отрицательная	0,171
V Крамера	0,125	несущественная	0,171
Коэффициент сопряженности	0,124	несущественная	0,171

Таблица 10

Отношение шансов наступления «Stone free» в 1-й клинической группе к шансам его наступления во 2-й клинической группе

Критерий	Значение	95% доверительный интервал	
		Нижняя граница	Верхняя граница
ОШ	0,237	0,026	2,188

рования исхода (Stone free) при наличии данных о факторе риска (вид оперативного вмешательства) может сократиться на 4,8%. Однако в данном случае значение коэффициента неопределенности статистически незначимо.

Значение уровня значимости (p) во многом зависит от объема выборки. Даже сильную статистическую связь сложно выявить при малом числе наблюдений, в то время как при больших выборках даже слабая и клинически маловажная связь становится статистически значимой. Поэтому рекомендуется представлять не только достигнутые уровни значимости, но и оценивать величину эффекта (effect size), то есть силу связи между признаками [9]. Как видно из данных табл. 9, между фактором риска (вид оперативного вмешательства) и исходом (Stone free) имеется несущественная, статистически незначимая взаимосвязь: коэффициент = -0,125; V Крамера = 0,125; коэффициент сопряженности = 0,125 (для всех коэффициентов p=0,171).

### Порівняльне оцінювання клінічної ефективності різних малоінвазивних методів лікування уретеролітазу В.Р. Фанарджян

Останнім часом відбувається збільшення захворюваності та поширеності сечокам'яної хвороби (СКХ) у Вірменії (зростання інциденту у 3,8 разу, а преваленсу – у 2,5 разу). «Золотим стандартом» лікування СКХ з наявністю каменів сечоводу вважають дистанційну літотрипсію (ДЛТ), контактну уретеролітотрипсію (у тому числі лазерна – КЛЛТ) і перкутанну нефролітотрипсію (ПНЛТ).

**Мета дослідження:** порівняльне оцінювання клінічної ефективності ДЛТ, ПНЛТ та КЛЛТ у хворих з наявністю великих каменів (>1 см) проксимального відділу сечоводу.

**Матеріали та методи.** У медичному центрі «Еребуни» (м. Єреван) 180 хворим уретеролітазом були проведені різні операції з видалення каменів. Сформовано три клінічні групи: 1-а група – 60

Поскольку данное исследование представляет собой исследование «случай–контроль», было рассчитано отношение шансов наступления «Stone free» в 1-й клинической группе к шансам его наступления во 2-й клинической группе. Как видно из данных табл. 10, ОШ=0,237 при 95% ДИ от 0,026 до 2,188, что свидетельствует о большей вероятности наступления «Stone free» во 2-й и в 3-й клинических группах (при проведении ПНЛТ и КЛЛТ), чем в 1-й клинической группе (при проведении ДЛТ). Однако диапазон ДИ включает 1, а значит результат не является статистически значимым. Несмотря на это, ширина ДИ дает четкое представление о том, какие значения ОШ может принимать в 95% случаев, и это позволяет отнести результаты к клинически важным (clinical importance).<sup>2</sup>

### ВЫВОДЫ

Было доказано, что существует определенная взаимосвязь между фактором риска (вид оперативного вмешательства) и исходом (Stone free), а именно: при проведении ПНЛТ и КЛЛТ шансы наступления «Stone free» выше, чем при ДЛТ.

*Выражаем признательность сотрудникам учебного центра доказательной медицины Республиканской научной медицинской библиотеки МЗ РА за оказание методологической помощи при планировании, проведении и статистическом анализе результатов настоящего исследования.*

хворих, яким операція проведена методом ДЛТ; 2-а група – 60 хворих, яким проведена операція методом ПНЛТ; 3-тя група – 60 хворих, яким проведена операція КЛЛТ.

**Результати.** Клінічна ефективність ДЛТ (Stone free) склала 93,3%, ПНЛТ – 98,3%, КЛЛТ – 98,3%. Ставлення шансів настання «Stone free» у 1-й клінічній групі до шансів його настання у 2-й клінічній групі склало 0,237 при 95% ДІ від 0,026 до 2,188, що свідчить про більшу ймовірність настання «Stone free» у 2-й і в 3-й клінічних групах (при проведенні ПНЛТ і КЛЛТ), ніж у 1-й клінічній групі (при проведенні ДЛТ).

**Заключення.** Існує певний взаємозв'язок між фактором ризику (вид оперативного втручання) і результатом (Stone free), а саме: у разі проведення ПНЛТ і КЛЛТ шанси настання «Stone free» вище, ніж при ДЛТ.

**Ключові слова:** дистанційна літотрипсія, контактна лазерна літотрипсія, відношення шансів, перкутанна нефролітотрипсія, Stone free.

<sup>2</sup> Статистически незначимый результат исследования может интерпретироваться как клинически важный в том случае, если он потенциально может улучшить результаты врачебных вмешательств.

**Comparative evaluation of clinical effectiveness of different minimally invasive methods of treatment ureterolithiasis**

**V.R. Fanarjyan**

In recent years increase in incidence and prevalence of urinary stone disease (USD) was noticed in Armenia (increase in incidence 3.8 and in prevalence – 2.5 times). Extracorporeal shock wave lithotripsy (ESWL), contact ureterolithotripsy (including laser-assisted - CLLT ) and percutaneous nephrolithotripsy (PCNL) are “gold standard” treatment for USD with ureteral stones.

**The objective:** comparative evaluation of clinical efficacy of ESWL, PCNL and CLLT in patients with large stones (>1cm) in proximal part of ureter.

**Patients and methods.** One hundred eighty patients with ureterolithiasis who underwent different surgical procedures for stone removal in “Erebouni” Medical Center. Patients were divided into 3 clinical groups: 1<sup>st</sup> – 60 patients who underwent ESWL, 2<sup>nd</sup> – 60 patients who underwent PCNL, 3<sup>rd</sup> – 60 patients who underwent CLLT.

**Results.** Clinical efficacy of ESWL (“Stone free”) was 93.3%, PCNL – 98.3% and CLLT – 98.3%. Odds ratio of becoming “Stone free” in the 1<sup>st</sup> group compared to the 2<sup>nd</sup> group was 0.237 with 95% CI from 0.026 to 2.188, that indicates higher chance of becoming “stone free” in the 2<sup>nd</sup> and 3<sup>rd</sup> clinical groups (after PCNL and CLLT) than in the 1<sup>st</sup> group (after ESWL).

**Conclusions.** Therefore, there is definite connection between risk factor (type of surgery) and outcome (“stone free”), that is: chance to become “stone free” is higher after PCNL and CLLT than after ESWL.

**Key words:** *extracorporeal lithotripsy, contact laser lithotripsy, odds ratio, percutaneous nephrolithotripsy, stone free.*

**Сведения об авторе**

**Фанарджян Виктор Рубенович** – отделение урологии Медицинского центра «Эребуни», 0025, Республика Армения, г. Ереван, ул. Титоградян, 14; тел.: (+37499) 99-22-20. E-mail: viktorfanarjyan@yahoo.com

**СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ**

1. <http://www.moh.am/uploadfiles/Book.pdf>
2. Amato M., Lusini M.L., Nelli F. Epidemiology of nephrolithiasis today. Urol Int. 2004;72 Suppl 1:1–5.
3. Pace K.T., Weir M.J., Tarig N., Honey J.D. Low success rate of repeat shock wave lithotripsy for ureteral stones after failed initial treatment. J Urol. 2000;164:1905-1907.
4. Тьрк С., Кнолл Т., Петрик А., Сарика К., Скарликос А., Страуб М., Сеитц С. Guidelines on Urolithiasis. European Association of Urology. 2014: 98.
5. Van Belle G. Biostatistics: A Methodology For the Health Sciences, 2nd Edition. 2004:896.
6. Аляев Ю.Г., Руденко В.И., Газимиев М.А. Мочекаменная болезнь. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2006. – 235 с.
7. Власов В.В. Эпидемиология: учеб. пос. для вузов. – Москва: ГЭОТАР-МЭД, 2004. – 464 с.
8. Гланц С. Медико-биологическая статистика. пер. с англ., Москва: Практика. – 1999. – 459 с.
9. Гржибовский А.М. Анализ номинальных данных (независимые наблюдения)// Экология человека. – 2008. – № 6. – С. 58–68. <http://cyberleninka.ru/article/n/analiz-nominalnyh-dannyh-nezavisimyepablyudeniya>
10. Комяков Б.К. Урология/учебник. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2012. – 464 с.
11. Петри А., Сэбин К. Наглядная статистика в медицине. – Москва: ГЭОТАР-МЭД, 2003. – 144 с.
12. Торосьянц А.С. Клинико-экономическое обоснование малоинвазивных методов удаления крупных камней мочеточника: автореферат дисс. ... канд. мед. наук : 14.01.23 [ГОУВПО «РГНИМУ им. Н.И. Пирогова». – М., 2012. – 27 с.
13. Флетчер Р., Флетчер С., Вагнер Э. Клиническая эпидемиология. – Москва: Медиа Сфера, 1998. – 352 с.

Статья поступила в редакцию 27.09.2016



# К СВЕДЕНИЮ АВТОРОВ ЖУРНАЛА «ЗДОРОВЬЕ МУЖЧИНЫ»

Материалы исследования должны сопровождаться официальным направлением от учреждения, в котором оно было выполнено, с визой руководства (научного руководителя), заверенной круглой печатью учреждения, и экспертным заключением о возможности публикации в открытой печати.

На последней странице статьи должны быть собственноручные подписи всех авторов, фамилия, имя и отчество (полностью), почтовый адрес предприятия, номера телефонов (служебный), степень, звание, должность. Обязательно наличие контактного телефона автора/ов, с которым/и редакция может общаться по возникшим вопросам.

1. Статья подается на украинском или русском и английском языках в 2 экземплярах, которые подписаны всеми авторами.

2. Каждый автор должен указать свои данные на украинском или русском и английском языках (фамилию, имя, отчество, научное звание (должность), научную степень, отрасль специализации, место работы, служебный адрес, почтовый индекс, служебный телефон или адрес электронной почты).

3. УДК и фамилию автора необходимо указать на первой странице, далее должны следовать название статьи и название

организации, на базе которой были проведены исследования, наблюдения и т.д.

4. Текст статьи и материалы к ней должны быть отредактированы и проверены автором. Содержание статьи должно иметь практическую направленность. К статье должны быть приложены все используемые в работе таблицы, иллюстрации, список литературы и акт экспертизы.

- заглавия научных статей должны быть информативными.
- в заглавиях статей можно использовать только общепринятые сокращения.
- в переводе заглавий статей на английский язык не должно быть никаких транслитераций, кроме непереводаемых названий собственных имен, приборов и других объектов, имеющих собственные названия; также не используется непереводаемый сленг.
- в списке литературы должно быть не менее 7 ссылок. Авторы несут ответственность за точность ссылок. Список цитированной литературы подается в соответствии с общепринятыми правилами оформления.

**Для регистрации статьи в наукометрических базах необходимо подготовить дополнительный список литературы на английском языке в виде отдельного файла в таком формате:**

ФИО авторов. год. Название статьи. Источник. Том (если есть); номер: страницы.

Пример указан ниже.

Пример цитированной литературы в соответствии с общепринятыми правилами оформления	Пример цитированной литературы для регистрации в наукометрических базах
Astley S.J. Measuring the facial phenotype of individuals with prenatal alcohol exposure: correlations with brain dysfunction / S.J. Astley, S.K. Clarren // Alcohol Alcohol. – 2001. – V. 36. – P. 147–159.	<b>Astley SJ, Clarren SK. 2001. Measuring the facial phenotype of individuals with prenatal alcohol exposure: correlations with brain dysfunction. Alcohol Alcohol. 36:147–159.</b>
Maternal First-Trimester Enterovirus Infection and Future Risk of Type 1 Diabetes in the Exposed Fetus / H.R. Viskari, M. Roivainen, A. Reunanen [et al.] // Diabetes Care. 2012 Jun;35(6):1328–32.	<b>Viskari HR, Roivainen M, Reunanen A et al. 2012, Jun. Maternal First-Trimester Enterovirus Infection and Future Risk of Type 1 Diabetes in the Exposed Fetus. Diabetes Care. 35(6):1328–32.</b>

5. К статье следует прислать рефераты на украинском, русском и английском языках с обязательным указанием фамилий и инициалов авторов на этих языках. Объем резюме не должен превышать 200–250 слов. Обязательно указываются «ключевые слова» (от 3 до 8 слов) в порядке значимости, способствующие индексированию статьи в информационно-поисковых системах. Резюме является независимым от статьи источником информации. **Резюме к оригинальной статье должно быть структурированным: а) цель исследования; б) материалы и методы; в) результаты; г) заключение.** Все разделы в резюме должны быть выделены в тексте жирным шрифтом.

Для остальных статей (обзор, лекции, обмен опытом и др.) резюме должно включать краткое изложение основной концепции статьи и ключевые слова.

6. Требования к иллюстративному материалу:

- Иллюстрация может быть подана в виде: фотографии, слайда, рентгенограммы, электронного файла.
- Иллюстрация должна быть подготовлена на высоком качественном уровне.
- Поданные иллюстрации должны соответствовать основному смыслу статьи.
- Иллюстрация должна быть максимально свободна от надписей, которые следует перенести в подрисовочную подпись.

- Подписи к иллюстрациям подаются в конце статьи.
- Каждая иллюстрация должна иметь общее название.
- Иллюстрации следует передавать в отдельном конверте с указанием названия статьи и ФИО автора.
- В статье следует указать место, где, по мнению автора, желательно было бы поместить иллюстрацию.
- Иллюстрация, поданная в электронном виде, должна иметь разрешение не менее 300 dpi (масштаб 1:1).

7. Таблицы должны быть компактными. Название столбцов и строк должны соответствовать их содержанию, текст подается без сокращений.

8. В статье не допускается сокращения слов, кроме общепринятых в научной литературе. Все измерения подаются в системе единиц СИ.

9. Статья должна содержать практические выводы и рекомендации для клиницистов.

10. Редакция оставляет за собой право редактировать статьи.

11. При несоблюдении указанных требований оформления статьи, редакция возвращает ее авторам без рассмотрения.

12. Статья должна быть записана в формате WORD-97, 98, 2000–2003; размер шрифта — 12 пунктов.

13. Материалы статей, принятых к печати (рукописи, иллюстрации, дискеты), не возвращаются.

**Статьи просим присылать по адресу: 03039, Киев, а/я 4. E-mail: [office@zdr.kiev.ua](mailto:office@zdr.kiev.ua)**

**Тел./факс: (044) 220-15-41, 220-15-43.**

**или главному редактору проф. Горпинченко И.И., e-mail: [sexology@sexology.com.ua](mailto:sexology@sexology.com.ua)**



німесулід  
**Німесил**®

30 пакетиків, гранули для оральної суспензії<sup>1</sup>

100 мг німесуліду у кожному пакетикі, по 100 мг два рази на добу<sup>1</sup>

курс лікування до 15 днів<sup>1</sup>

# Нестероїдний протизапальний засіб<sup>1</sup>



більш низький ризик гастроінтестинальних геморагічних ускладнень у порівнянні з багатьма іншими НПЗП<sup>2,3</sup>

інгібує колагеназу (до 91,9%)<sup>4</sup>

інгібує IL-1 $\beta$ <sup>5</sup>, IL-6<sup>5,6</sup>, IL-8<sup>5</sup> та субстанцію "P"<sup>6</sup>

додаткове інгібування ФНП- $\alpha$  (до 70%)<sup>7</sup>  
(у високих концентраціях)

Інформація про рецептурний лікарський засіб для професійної діяльності спеціалістів в галузі охорони здоров'я. Фармакотерапевтична група: нестероїдні протизапальні засоби. Код АТС M01A X17.

**Склад:** 1 однодозовий пакет по 2 г гранул містить німесуліду 100 мг.

**Показання:** Лікування гострого болю. Лікування первинної дисменореї. Німесулід слід застосовувати тільки у якості препарату другої лінії. Рішення про призначення німесуліду повинно прийматися на основі оцінки усіх ризиків для конкретного пацієнта. **Німесулід слід застосовувати тільки у якості препарату другої лінії.**

**Спосіб застосування та дози.** Дорослим та дітям старше 12 років призначають 100 мг німесуліду (1 однодозовий пакет) 2 рази на добу після їди. Максимальна тривалість курсу лікування Німесилом – 15 днів.

**Побічні дії.** Анемія, еозинофілія, тромбоцитопенія, панцитопенія, пурпура, підвищена чутливість, анафілаксія, гіперкаліємія, відчуття страху, нервозність, нічні жахливі сновидіння, запаморочення, головний біль, сонливість, енцефалопатія (синдром Рейе), нечіткий зір, вертиго (запаморочення), тахікардія, гіпертензія, геморагія, лабільність артеріального тиску, приливи, задишка, астма, бронхоспазм, діарея, нудота, блювання, запор, метеоризм, гастрит, кровотечі у травному тракті, виразка та перфорація 12 палої кишки або шлунка, біль у животі, диспепсія, стоматит, випороження чорного кольору, збільшення рівня ферментів печінки, гепатит, миттєвий (фульмінантний) гепатит, із летальним кінцем у тому числі, жовтяниця, холестаза, свербіж, висип, підвищена пітливість, еритема, дерматит, кропив'янка, ангіоневротичний набряк, набряк обличчя, еритема поліморфна, синдром Стівенса-Джонсона, токсичний епідермальний некроліз, дизурія, гематурія, затримка сечовипускання, ниркова недостатність, олігурія, інтерстиціальний нефрит, набряк, нездужання, астенія, гіпотермія.

Повний перелік показань, протипоказань, побічних ефектів, а також докладну інформацію про спосіб та особливості застосування препарату можна знайти в інструкції для медичного застосування препарату Німесил® від 16.04.2015 №222. **Перед застосуванням та/або призначенням обов'язково уважно прочитайте цю інструкцію.**

**Виробник Німесил®:** Laboratorios Menarini S.A. Альфонс XII, 587, 08918 Бадалона, Іспанія. Файн Фудс енд Фармасьютікалз Н.Т.М. С.П.А. Віа дель артіджанато, 8/10 - 24041, Брембате (БГ), Італія.

<sup>1</sup> Інструкції для медичного застосування препарату Німесил® від 16.04.2015 №222.

<sup>2</sup> Laporte JR, Ibanez L, Vidal X, Vendrell L and Leone R. Upper Gastrointestinal Bleeding Associated with the Use of NSAIDs. Drug Safety 2004; 27 (6): 411-420.

<sup>3</sup> Castellsague J, Pisa F, Rosolen V, Drigo D, Riera-Guardia N, Giangreco M, Clagnan E, Tosolini F, Zanier L, Barbone F and Perez-Gutthann S. Risk of upper gastrointestinal complications in a cohort of users of nimesulide and other nonsteroidal anti-inflammatory drugs in Friuli Venezia Giulia, Italy. Pharmacoepidemiology and Drug Safety 2013 Apr;22(4):365-75. doi: 10.1002/pds.3385. Epub 2012 Dec 11.

<sup>4</sup> Barracchini A, Franceschini N, Amicosante G, Oratore A, Minisola G, Pantaleoni G and Giulio di A. Can Non-steroidal Anti-inflammatory Drugs Act as Metalloproteinase Modulators? An In-vitro Study of Inhibition of Collagenase Activity. J. Pharm. Pharmacol. 1998; 50: 1417-1423, (адаптовано таб.1).

<sup>5</sup> Kimura T, Iwase M, Kondo G, Watanabe H, Ohashi M, Ito D, Nagumo M. Suppressive effect of selective cyclooxygenase-2 inhibitor on cytokine release in human neutrophils. Int Immunopharmacol. 2003 Oct;3(10-11):1519-28.

<sup>6</sup> Bianchi M, Brogгинi M, Balzarini P, Franchi S, Sacerdote P. Effects of nimesulide on pain and on synovial fluid concentrations of substance P, interleukin-6 and interleukin-8 in patients with knee osteoarthritis: comparison with celecoxib. Int J Clin Pract. 2007 Aug;61(8):1270-7. Epub 2007 Jun 22.

<sup>7</sup> Bennett A and Villa G. Nimesulide: an NSAID that preferentially inhibits COX-2, and has various unique pharmacological activities. Exp. Opin. Pharmacother., 1 (29), 277-286, 2000.

\* Дослідження "in vitro".

За додатковою інформацією про препарат звертайтеся за адресою:  
Представництво "Берлін-Хемі/А.Менаріні Україна ГмБХ" в Україні,  
02098, м. Київ, вул. Березняківська, 29, тел.: (044)494-33-88, факс: (044) 494-33-89



**BERLIN-CHEMIE  
MENARINI**

# diclofenac natrium

# Диклоберл®

„Золотий” стандарт  
протизапальної терапії!<sup>1,2</sup>



**Збалансований інгібітор ЦОГ<sup>3\*</sup>**

**Не впливає на метаболізм хряща<sup>6\*</sup>**

**Достовірно вища ефективність, ніж у селективного інгібітора ЦОГ-2 мелоксикама<sup>4</sup>**

**Наявність ін'єкційної форми, таблеток, ретардних капсул та ректальних свічок<sup>7</sup>**

**Показує однакову гастроінтестинальну переносимість в порівнянні з селективним інгібітором ЦОГ-2 мелоксикамом<sup>5</sup>**

**Можливість індивідуального підбору дози**

**В комбінації з кардіопротекторними дозами АСК диклофенак показує низький ризик гастроінтестинальних ускладнень в порівнянні з іншими НПЗП (в тому числі селективними інгібіторами ЦОГ-2)<sup>8</sup>**

Інформація про рецептурний лікарський засіб для професійної діяльності спеціалістів в галузі охорони здоров'я.

Фармакотерапевтична група. Нестероїдні протизапальні та протиревматичні засоби. Код АТС М01А В05.

**Склад:** Супозиторії: 1 супозиторій містить диклофенак натрію 100 мг або 50 мг; Таблетки: 1 таблетка, вкрита оболонкою, кишковорозчинна, містить диклофенак натрію 50 мг; Ампули: 1 мл розчину для ін'єкцій містить 25 мг (1 ампула містить 3 мл розчину для ін'єкцій, що дорівнює 75 мг диклофенак натрію); Капсули: 1 капсула тверда пролонгованої дії містить диклофенак натрію 100 мг.

**Показання.** Для лікування запальних та дегенеративних форм ревматизму, ревматоїдного артриту, анкілозуючого спондиліту, остеоартриту, спондилартриту, вертебрального болювого синдрому, несуглобового ревматизму, гострих нападів подагри, ниркової та біліарної колики, болю та набряку після травм і операцій (Диклоберл® N 75), тяжких нападів мігрені (Диклоберл® N 75).

**Протипоказання.** Підвищена чутливість до діючої речовини або до інших компонентів лікарського засобу. Алергічні реакції (bronхоспазм, астма, риніт, кропив'янка). Порушення кровотворення незрозумилого походження. Гостра печінка виразка, а також загострення виразкової хвороби або шлунково-кишкові кровотечі в анамнезі. Цереброваскулярні та інші гострі кровотечі. Тяжкі порушення функції печінки та нирок. Тяжка серцева недостатність. III триместр вагітності. Проктит.

**Спосіб застосування та дози.** Дозування диклофенак натрію залежить від тяжкості перебігу захворювання і інтервал доз, що рекомендуються, становить 50-150 мг диклофенак натрію на добу, для чого застосовують різні лікарські форми препарату Диклоберла із різним вмістом діючої речовини. Рекомендується застосовувати мінімальну ефективну дозу препарату протягом найкоротшого періоду часу. При комбінованому застосуванні різних лікарських форм препарату максимальна добова доза не повинна перевищувати 150 мг диклофенак натрію. У тяжких випадках добова доза Диклоберл® N 75 можна збільшити до двох ін'єкцій по 75 мг. Диклоберл® супозиторії 100 мг - 1 раз на добу, супозиторії 50 мг - 1-3 рази на добу, таблетки 50 мг - 1-3 рази на добу. В умовах нападу мігрені загальна добова доза диклофенак натрію не має перевищувати 175 мг.

**Побічні реакції.** Біль у грудях, набряки, інфаркт міокарда, інсульт, порушення кровотворення (анемія, лейкопенія, тромбоцитопенія, панцитопенія), головний біль, сонливість, нечіткість зору та диплопія, шум у вухах, нудота, блювання, діарея, незначні кровотечі, диспепсія, метеоризм, спазми шлунка, утворення виразок, гастрит, стоматит, запор, панкреатит, екзантема, екзема, еритема, реакції гіперчутливості, такі як шкірний висип та свербіж, алергічні васкуліт, астма, підвищенню рівня трансаміназ у крові, психотичні реакції, депресія, тривожність, нічні жахіття сновидіння, безсоння. Повний перелік показань, протипоказань, побічних ефектів, а також докладну інформацію про спосіб та особливості застосування препарату можна знайти в інструкції для медичного застосування препарату Диклоберл® супозиторії 100 мг від 02.08.2013 №684 та 50 мг від 29.10.2010 №930, Диклоберл® 50 таблетки від 30.05.2012 №403, Диклоберл® N 75 від 10.07.2014 №483, Диклоберл® ретард від 17.08.2012 №641. **Перед застосуванням та/або призначенням обов'язково уважно прочитайте цю інструкцію.**

**Виробник** Диклоберл® супозиторії 50 мг та 100 мг, таблетки 50 мг, Диклоберл® ретард: Берлін-Хемі АГ (Менаріні груп), Глінкер Вер 125, 12489 Берлін, Німеччина.

**Виробник** Диклоберл® N 75: А.Менаріні Мануфактурінг Логістікс енд Сервісес С.р.Л. Віа Сете Санті 3, 50131 Флоренція, Італія.

<sup>1</sup> Pavelka K. A comparison of the therapeutic efficacy of diclofenac in osteoarthritis: a systematic review of randomised controlled trials. *Current Medical Research and Opinion*. 2012 Jan;28(1):163-78.

<sup>2</sup> Ukrainian IMS and PharmXplorer (Morian) data 2013. ATC3 M01A, (UN, molecules): Diclofenac is the most often prescribed NSAID (M01A) in the Ukraine.

<sup>3</sup> Warner TD, Giuliano F, Vojnovic I, Bukasa A, Mitchell JA and Vane JR. Nonsteroid drug selectivities for cyclo-oxygenase-1 rather than cyclo-oxygenase-2 are associated with human gastrointestinal toxicity: A full in vitro analysis. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA Vol. 96*, pp. 7563-7568, June 1999, Pharmacology.

<sup>4</sup> Lanas A, Garcia-Rodriguez LA, Arroyo MT, Gomollon F, Feu F, Gonzalez-Perez A, Zapata E, Bastida G, Rodrigo L, Santolaria S, Guell M, de Argila CM, Quintero E, Borda F, Pique JM and on behalf of the Investigators of the Asociacion Espanola de Gastroenterologia (AEG). Risk of upper gastrointestinal ulcer bleeding associated with selective cyclo-oxygenase-2 inhibitors, traditional non-aspirin non-steroidal anti-inflammatory drugs, aspirin and combinations. *Gut* 2006;55:1731-1738.

<sup>5</sup> Dreiser RL, Le Parc JM, Velicitat P and Lieu PK. Oral meloxicam is effective in acute sciatica: two randomised, double-blind trials versus placebo or diclofenac. *Inflamm. res. 50*, Supplement 1 (2001), S17-S23.

<sup>6</sup> Blot L, Marcellis A, Devogelaer J-P, Manicourt D-H. Effects of diclofenac, aceclofenac and meloxicam on the metabolism of proteoglycans and hyaluronan in osteoarthritic human cartilage. *British Journal of Pharmacology* (2000) 131, 1413-1421.

<sup>7</sup> Інструкції для медичного застосування препарату (Диклоберл® супозиторії 100 мг від 02.08.2013 №684 та 50 мг від 29.10.2010 №930, Диклоберл® 50 таблетки від 30.05.2012 №403, Диклоберл® N 75 від 09.08.2011 №490, Диклоберл® ретард від 17.08.2012 №641).

<sup>8</sup> Lanas A, Garcia-Rodriguez LA, Arroyo MT, Gomollon F, Feu F, Gonzalez-Perez A, Zapata E, Bastida G, Rodrigo L, Santolaria S, Guell M, de Argila CM, Quintero E, Borda F, Pique JM and on behalf of the Investigators of the Asociacion Espanola de Gastroenterologia (AEG). Risk of upper gastrointestinal ulcer bleeding associated with selective cyclo-oxygenase-2 inhibitors, traditional non-aspirin non-steroidal anti-inflammatory drugs, aspirin and combinations. *Gut* 2006;55:1731-1738.

\* Дослідження "in-vitro".

За додатковою інформацією про препарат звертайтеся за адресою:  
Представництво "Берлін-Хемі/А.Менаріні Україна ГмбХ" в Україні,  
02098, м. Київ, вул. Березняківська, 29, тел.: (044)494-33-88, факс: (044) 494-33-89



**BERLIN-CHEMIE**  
**MENARINI**