

Результаты открытого проспективного исследования клинической оценки эффективности и безопасности применения Нифуратела во время обострений рецидивирующего цистита

З. В. Москвина¹, М. С. Евдокимов², Л. Г. Спивак¹

¹ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет), Москва

²ООО «Семейная поликлиника № 4», Москва

РЕЗЮМЕ

В статье представлены результаты открытого проспективного исследования клинической оценки эффективности и безопасности применения нифуратела во время обострений рецидивирующего цистита. Целью программы было оценить изменение длительности безрецидивного течения рецидивирующего цистита и эффективность курсового лечения Нифуратела-СЗ в терапии рецидивирующего цистита. В ходе неинтервенционной программы было показано, что Нифурател-СЗ является эффективным и хорошо переносимым препаратом для лечения рецидивирующей неосложненной инфекции нижних мочевых путей.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: неинтервенционная программа, цистит, нифурател, рецидивирующий цистит, хронический цистит, инфекции нижних мочевых путей.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Results of open prospective study of clinical assessment of efficacy and safety of Nifuratel during exacerbations of recurrent cystitis

Z. V. Moskvina¹, M. S. Evdokimov², L. G. Spivak¹

¹First Moscow State Medical University n.a. I. M. Sechenov, Moscow, Russia

²Family Polyclinic No. 4 Co., Moscow, Russia

SUMMARY

The article presents the results of an open prospective study of the clinical assessment of the efficacy and safety of the use of nifuratel during exacerbations of recurrent cystitis. The aim of the program was to assess the change in the duration of the relapse-free course of recurrent cystitis and the effectiveness of the course treatment with Nifuratel-SZ in the treatment of recurrent cystitis. During a non-interventional program, Nifuratel-SZ has been shown to be an effective and well-tolerated drug for the treatment of recurrent uncomplicated lower urinary tract infection.

KEY WORDS: non-interventional program, cystitis, nifuratel, recurrent cystitis, chronic cystitis, lower urinary tract infections.

CONFLICT OF INTEREST. The authors declare no conflict of interest.

Актуальность лечения обострений рецидивирующего цистита, несмотря на довольно глубокую изученность, остается в повестке дня практикующего уролога, а также гинеколога и врача общей практики (терапевта). Связано это с тем, что имеющиеся результаты многочисленных исследований, познания в микробиоме мочевого пузыря, данные этиопатогенеза и четкие клинические рекомендации научных сообществ оставляют ряд нерешенных вопросов и ставят перед нами определенные задачи.

Развитию рецидива способствуют применение спермицидов, менопауза, сахарный диабет и множество других факторов. В целом не менее 60% пациенток имеют рецидивирующие формы заболевания. Важное значение имеет и социально-экономическая сторона этого заболевания: в связи с внезапным началом, острым течением,

ярко выраженной симптоматикой цистит представляет для женщин серьезные неудобства. Это приводит к резкому нарушению нормального ритма жизни, социальной дезадаптации, снижению физической и психической активности, работоспособности, ограничению возможности передвижений, посещения работы и учебных заведений в течение нескольких дней.

Немаловажным аспектом лечения рецидивирующих неосложненных инфекций нижних мочевых путей является антибиотикорезистентность. Данная проблема актуальна и для России. К сожалению, в нашей стране врачи не всегда следуют рекомендациям и не назначают препараты первой линии. Более того, вместо этого нередко случаи применения тех антибактериальных средств, которые исключены из рекомендаций по лечению цистита. С другой стороны, нежелание пациенток

Таблица 1

Критерии включения и невключения в исследование, критерии исключения из исследования, а также расписание процедур по исследованию

Критерии включения	1. Наличие подписанного и датированного пациенткой информированного согласия до проведения любых процедур исследования 2. Женщины в возрасте от 18 до 60 лет включительно. Женщины подходят для включения и участия в исследовании, если они неспособны к деторождению (то есть физиологически не могут забеременеть, включая женщин в постменопаузе или после хирургической стерилизации) или способны к деторождению, но во время визита на скрининг и визита рандомизации тест на беременность отрицательный и пациентка согласна постоянно и правильно использовать один из приемлемых методов контрацепции (то есть в соответствии с одобренной инструкцией по применению препарата и инструкциями врача в течение исследования – начиная от скрининга и до контакта в периоде последующего наблюдения) 3. Пациентки, у которых документально подтверждены (включая текущий эпизод) три эпизода неосложненной инфекции нижних мочевых путей в течение последних 12 месяцев или два эпизода за последние 6 месяцев и имеется рецидив инфекции в настоящее время¹
Критерии невключения	1. Возникновение симптомов рецидива инфекции нижних мочевыводящих путей более чем в течение 48 часов до момента скрининга 2. Необходимость лечения в условиях стационара 3. Применение системной антибактериальной терапии в течение 7 дней до визита на скрининг 4. Язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки в настоящий момент или в анамнезе 5. Недостаточность лактазы, непереносимость лактозы, глюкозо-галактозная мальабсорбция 6. Бактериальный уретрит гонококковой этиологии 7. Осложненная инфекция нижних мочевыводящих путей (МВП), включая: • наличие постоянного катетера или стента (уретрального, мочеточникового, почечного) или периодическая катетеризация мочевого пузыря; • объем остаточной мочи более 100 мл; • обструктивная уропатология любой этиологии (включая нейрогенный мочевой пузырь, МКБ, опухоли); • пузырно-мочеточниковый рефлюкс или другие функциональные нарушения; • реконструктивные операции на МВП с использованием сегмента подвздошной кишки или созданием кондукта; • химические или лучевые поражения уретриты; • пери- и послеоперационные инфекции нижних МВП; • почечная недостаточность; • трансплантация почек; • сахарный диабет; • иммунодефицитные заболевания 8. Беременность, кормление грудью 9. Повышенная чувствительность к нифурателу в анамнезе 10. Заболевания ЦНС: эпилепсия, снижение порога судорожной готовности (или судорожные припадки в анамнезе), снижение кровотока в сосудах мозга, органические поражения головного мозга или инсульт 11. Психические заболевания: депрессия, психоз 12. Наличие тяжелой сопутствующей патологии любого органа или системы, которая, по мнению исследователя, может существенно повлиять на оценку эффективности или безопасность участия пациента в исследовании 13. Прием любого незарегистрированного препарата в течение 28 дней до включения в исследование 14. Одновременное участие в любом другом клиническом исследовании 15. Алкоголизм, прием наркотических препаратов, злоупотребление любыми другими лекарственными препаратами в настоящее время или в анамнезе
Критерии исключения	1. Желание пациентки прекратить участие в исследовании на любом этапе его проведения 2. Решение исследователя, что продолжение участия в исследовании противоречит интересам пациентки 3. Появление критериев невключения 4. Для пациенток с рецидивирующей инфекцией нижних мочевыводящих путей: бактериурия ниже 10^3 КОЕ/мл, по данным бактериологического исследования мочи, проведенного на скрининге 5. Неэффективность повторного курса антибактериальной терапии 6. Неэффективность одного курса антибактериальной терапии рецидива инфекции 7. Необходимость или проведение дополнительного лечения, которое запрещено условиями настоящего протокола 8. Прекращение исследования исследователем или регуляторными органами

¹Диагностическими критериями являются наличие как минимум одного из клинических симптомов: 1) дизурия, императивные и частые позывы, боль в надлобковой области; 2) лейкоцитурия (при общем анализе мочи с использованием тест-полосок); 3) отсутствие патологического отделяемого из влагалища.

обращаться за квалифицированной помощью, самолечение, несоблюдение адекватных курсов и дозировок антимикробных препаратов – все это лишь ужесточает проблему антибиотикорезистентности.

Очевидно, что терапия рецидивирующего цистита должна быть в первую очередь патогенетически обоснованной. И, как было упомянуто выше, учитывать соответствующие рекомендации по диагностике и лечению.

При рецидивирующей инфекции, как известно из клинических рекомендаций по лечению бактериального цистита у взрослых, рекомендуется выполнять бактериологическое исследование мочи. Также рекомендуется при рецидивирующем посткоитальном цистите выполнить бактериологическое исследование влагалищного содержимого для выявления этиологических уропатогенов и для исключения инфекций, передаваемых половым путем, которые могут влиять на дисбиоз влагалища и тем самым снижать их защитную функцию при восходящем пути инфицирования мочевых путей.

Бактериологическое исследование мочи проводят для выявления возбудителя и его чувствительности к антибактериальным лекарственным средствам. По российским и международным исследованиям, в 70–80 % случаев возбудителем цистита являются *E. coli*, реже – другие грамотрицательные бактерии, чувствительные к фосфомицину, триметоиму, фуразидину, нитрофурантоину. Бактериологический анализ мочи с определением чувствительности уропатогена к антибактериальным препаратам существенно облегчает его выбор.

Нами было решено провести клиническое исследование в рамках наблюдательной неинтервенционной программы по изучению эффективности и безопасности курсового лечения Нифуратела СЗ в терапии и рецидивирующего цистита.

Целью программы было исследование оценки клинической эффективности и безопасности Нифуратела СЗ в терапии и рецидивирующего цистита: изменение длительности

Таблица 2
График визитов и процедур

Период	Скрининг	Терапия	Наблюдение
Визит	Скрининг/ рандомизация	2	3
Дни	0	7–14	3 мес
Получение информированного согласия	X		
Демографические характеристики	X		
Сбор анамнеза, включая урологический анамнез	X		
Оценка жизненно-важных показателей (АД, ЧД, ЧСС, аксиллярная температура)	X	X	X
Физикальное обследование	X		
Общий анализ мочи	X	X	X
Тест мочи на беременность	X	X	X
Оценка соответствия критериям включения/невключения	X		
Оценка наличия критериев исключения	X		X
Бактериологическое исследование мочи	X	X	X
Оценка эффективности антибактериальной терапии		X	
Выдача исследуемого препарата		X	
Оценка приверженности терапии			
Оценка наличия рецидива			X
Регистрация НЯ/СНЯ	X	X	X

Таблица 3
Структура уропатогенов, выявленных у пациенток на скрининге

Патоген	Кол-во пациенток	Процент пациенток
<i>Escherichia coli</i>	40	75,5
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	6	11,3
<i>Proteus mirabilis</i>	6	11,3
<i>Enterobacter cloacae</i>	1	1,9

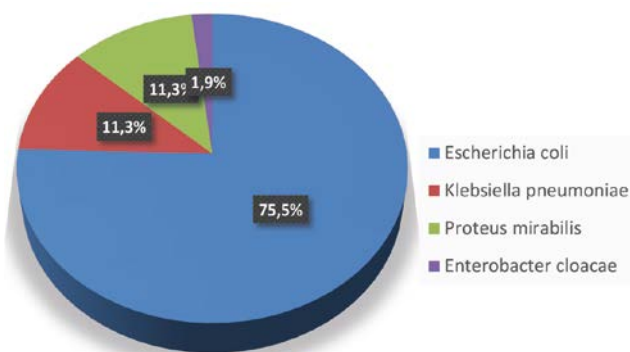


Диаграмма 1. Результаты анализа структуры патогенов демонстрируют преобладание *E. coli* над другими потенциальными возбудителями рецидивирующей инфекции нижних мочевых путей.

безрецидивного течения рецидивирующего цистита и оценка эффективности курсового лечения Нифуратела СЗ в терапии рецидивирующего цистита.

Критериями эффективности при лечении обострения цистита являлись показатель лейкоцитурии и бактериурии в моче и скорость устранения симптоматики. Критериями эффективности в отношении профилактики рецидивов являлось количество рецидивов за время наблюдения (follow-up), а также время наступления первого рецидива после профилактического приема.

В рамках исследования на скрининг отводился 1 день, терапия проводилась в течении 1–2 недель, период наблюдения после завершения терапии составил 12 недель.

Критерии эффективности

Первичные

1. Длительность безрецидивного периода.

Вторичные

1. Число пациенток без лейкоцитурии и бактериурии (%) после окончания этапа терапии.
2. Частота рецидивов инфекции нижних мочевыводящих путей за период наблюдения.
3. Время до исчезновения клинических симптомов инфекции нижних мочевыводящих путей (дни).

В исследование было включено 60 пациенток в возрасте от 18 до 60 лет включительно с инфекцией нижних мочевыводящих путей (рецидивирующая инфекция нижних мочевыводящих путей: N 30.0; N 30.2; N 30.9), которым показано лечение в амбулаторных условиях.

В таблице 1 представлены критерии включения и не-включения в исследование, критерии исключения из исследования, а также расписание процедур по исследованию.

Результаты исследования

60 пациенток было исходно включено в наблюдательную программу; по разным причинам 7 пациенток выбыло (lost for follow-up). При телефонных контактах с ними о НЯ сообщено не было, однако пациентки не выразили желания или возможности прийти на повторный визит для контрольного обследования. Поскольку оценить комплаентность нам не представлялось возможным, результаты безрецидивного течения РИМП у данных пациенток не учитывались в общем отчете.

Полностью завершили исследование 53 пациентки. Ниже приведены результаты именно этих участниц наблюдательной программы.

Всем пациенткам на скрининге и в дальнейшем на контрольном визите выполнялся культуральный анализ, и у всех на скрининге были выявлены патогены.

Наиболее важным критерием оценки эффективности терапии Нифурателом СЗ (первичным критерием) была длительность безрецидивного периода течения заболевания. Сроки наблюдения в рамках программы составляли 3 месяца. За это время у 47 (88,7%) пациенток не возникло рецидива (диаг. 2). Через 2 месяца рецидив возник у 3 пациенток, и у стольких же – через 3 месяца (по 5,7%).

Уменьшение доли пациентов с сохраняющейся лейкоцитурией также было одним из критериев оценки эффективности терапии пациенток с РИНМП Нифурателом СЗ (diag. 3). Только у 4 пациенток были выявлены лейкоциты в моче после проведенной терапии. Что касается выявления бактерий в моче (diag. 4), то ни у одной пациентки после терапии Нифурателом СЗ не была выявлена бактериурия и при посеве никаких микроорганизмов не определялось.

Суммарное количество рецидивов (diag. 5) свидетельствует о высокой эффективности Нифуратела в отношении профилактики обострений РИНМП. Только у 6 пациенток был диагностирован рецидив симптоматики за время наблюдения.

Следует также отметить, что ввиду характера исследования (наблюдательное неинтервенционное), пациенткам рекомендовался различный режим дозирования и длительности приема Нифуратела СЗ. Варианты приема препарата описаны в инструкции к применению, где сказано, что при лечении инфекции мочевыводящих путей взрослые пациентки принимают Нифурател 200 мг, в зависимости от тяжести течения заболевания, по 1–2 таблетки три раза в сутки в течение 7–14 дней.

В исследовании 28 пациенток принимали Нифурател СЗ по две таблетки три раза в сутки в течение 7 дней, 13 пациенток принимали Нифурател СЗ по две таблетки три раза в сутки в течение 14 дней, 7 пациенток принимали Нифурател СЗ по одной таблетке три раза в сутки в течение 7 дней, 5 пациенток принимали Нифурател СЗ по одной таблетке три раза в сутки в течение 14 дней.

Следует отметить, что рецидивы возникли у 4 пациенток, принимавших Нифурател СЗ по одной таблетке три раза в сутки в течение 7 дней, и у 3, принимавших Нифурател СЗ по две таблетки три раза в сутки в течение 7 дней.

Применение Нифуратела СЗ показало довольно быстрое исчезновение симптомов у большинства пациенток (diag. 6).

Время до исчезновения клинических симптомов инфекции нижних мочевыводящих путей у большинства (39,6%) пациенток произошло на 4-й день. Всего через 3 дня жалобы исчезли у 28,3% пациенток, что свидетельствует о высокой эффективности Нифуратела СЗ.

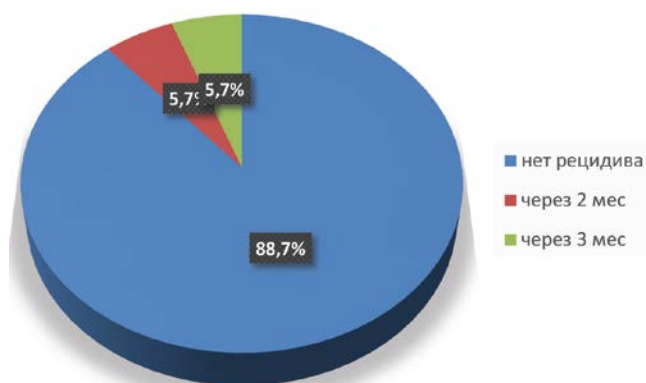


Диаграмма 2. Длительность безрецидивного периода.

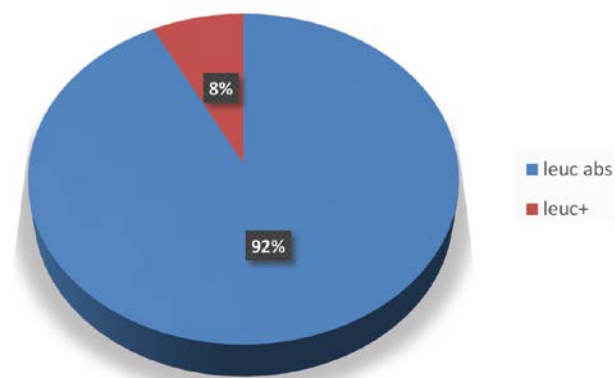


Диаграмма 3. Процент пациенток с лейкоцитурией после терапии.

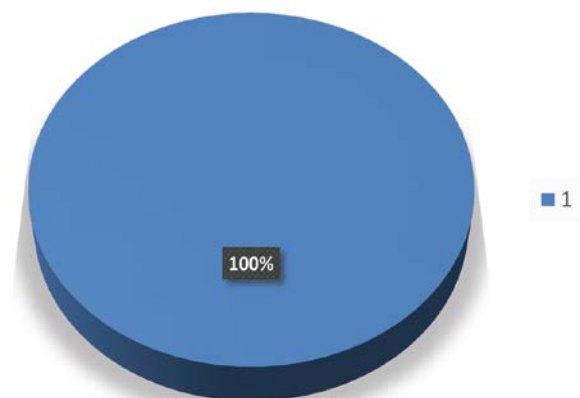


Диаграмма 4. Отсутствие бактериурии.

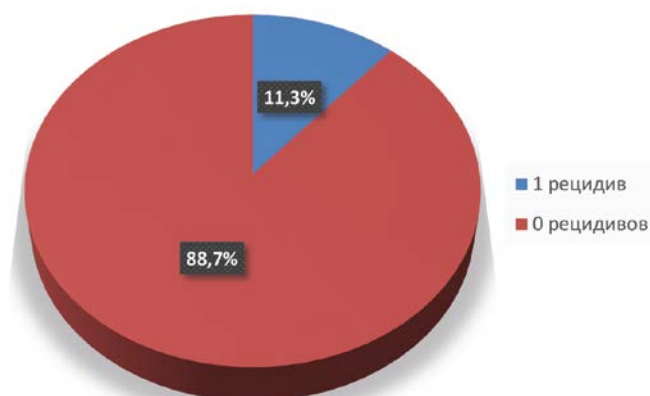


Диаграмма 5. Суммарное количество рецидивов.

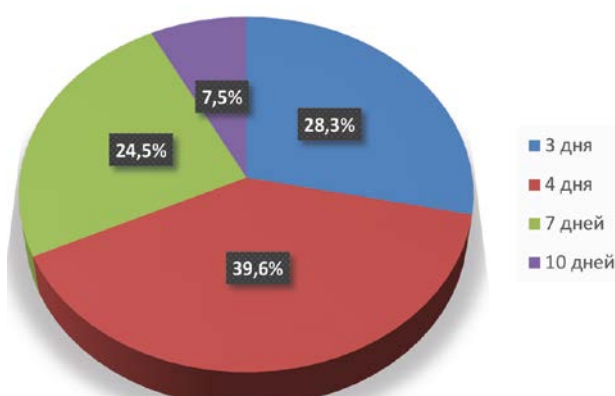


Диаграмма 6. Исчезновение симптомов.

Говоря о безопасности применения Нифуратела СЗ, следует отметить, что в ходе программы нежелательные явления (и только со стороны пищеварительной системы) возникли у 3 пациенток: тошнота – у 2 пациенток, диарея – у 1 пациентки. Аллергических реакций не было.

Резюмируя результаты нашей неинтервенционной программы, можно заключить, что Нифурател СЗ является эффективным и хорошо переносимым препаратом для лечения рецидивирующей неосложненной инфекции нижних мочевых путей.

Надо также отметить, что возможным условием для адекватного своевременного начала терапии является безрецептурная выдача ряда антимикробных препаратов первой линии, включая Нифурател СЗ. Необходимо также информирование пациенток о правильной тактике и не-

обходимости своевременной лабораторной диагностики цистита (до начала приема антибиотиков). В терапии следует применять лекарственные препараты, наиболее изученные в клинических исследованиях и с хорошей доказательной базой.

Список литературы / References

1. Stamm WE, Norby SR. Urinary tract infections: disease panorama and challenges. *J Infect Dis.* 2001; 183. Suppl 1: S1–S4. DOI: 10.1086/318850.
2. Kolman KB. Cystitis and Pyelonephritis: Diagnosis, Treatment, and Prevention. *Prim Care.* 2019; 46 (2): 191–202. DOI: 10.1016/j.pop.2019.01.001.
3. Kladenský J. Urinary tract infections in women – possibilities of differentiated approach in treatment and prevention. *Ceska Gynkol.* 2012; 77 (1): 5–9.
4. Vecchio M, Iroz A, Seksek I. Prevention of Cystitis: Travelling between the Imaginary and Reality. *Ann Nutr Metab.* 2018; 72 Suppl 2: 8–10. DOI: 10.1159/000488224.

Статья поступила / Received 23.11.21
Получена после рецензирования / Revised 30.11.21
Принята к публикации / Accepted 06.12.21

Сведения об авторах

Москвина Зоя Валерьевна¹. ORCID: 0000-0001-9004-1727

Евдокимов Михаил Сергеевич². ORCID: 0000-0002-1459-5098

Спивак Леонид Григорьевич¹. Scopus: 57196177636. ORCID: 0000-0003-1575-6268

¹ФГАУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет), Москва

²ООО «Семейная поликлиника № 4», Москва

About authors

Moskvina Zoya V.¹ ORCID: 0000-0001-9004-1727

Evdokimov Mikhail S.² ORCID: 0000-0002-1459-5098

Spivak Leonid G. Scopus: 57196177636. ORCID: 0000-0003-1575-6268

¹First Moscow State Medical University n.a. I. M. Sechenov, Moscow, Russia

²Family Polyclinic No. 4 Co., Moscow, Russia

Для цитирования: Москвина З. В., Евдокимов М. С., Спивак Л. Г. Результаты открытого проспективного исследования клинической оценки эффективности и безопасности применения Нифуратела во время обострений рецидивирующего цистита. *Медицинский алфавит.* 2021; (32): 20–24. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2021-32-20-24>

For citation: Moskvina Z. V., Evdokimov M. S., Spivak L. G. Results of open prospective study of clinical assessment of efficacy and safety of Nifuratel during exacerbations of recurrent cystitis. *Medical alphabet.* 2021; (32):20–24. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2021-32-20-24>.



Вручена премия «Врач с большой буквы» за реабилитацию пациентов после COVID-19

«Светя другим, сгораю сам» – под этим девизом ежегодная экспертная премия «Врач с большой буквы» вручается лучшим врачам разных специальностей,

Лауреатов определяет комиссия по результатам независимой экспертизы качества оказания медицинской помощи по ОМС. Это профессиональная награда для медиков, чья работа оказала существенное влияние на улучшение здоровья населения, учреждена компанией «АльфаСтрахование – ОМС» и проходит при поддержке региональных министерств и департаментов здравоохранения. В этом году номинантами стали 354 врача первичного звена из Брянской, Кемеровской, Новгородской, Мурманской, Ростовской, Омской, Тюменской, Тульской, Тверской, Челябинской областей, Краснодарского края, Республики Башкортостан, ХМАО – Югры. 118 из них получили награду за значимый вклад в реабилитацию пациентов после COVID-19 в рамках федеральной программы углубленной диспансеризации.

В начале года стало очевидно: вирус опасен не только в острой фазе. С отрицательным ПЦР-тестом болезнь не заканчивается. До 60% переболевших коронавирусом, а только в России на данный момент их более 4 миллионов человек, сталкиваются с осложнениями для здоровья. И это не только астения, депрессия, но и серьезные последствия для сердечно-сосудистой, дыхательной систем, обострения хронических заболеваний...

«Врачи еще накапливают статистику по частоте постковидных осложнений, но уже ясно, что даже через 3–6 месяцев после болезни возникают инфаркт и аритмия сердца, которым впервые столкнувшийся с ними человек не придает значения, но которые могут привести к фатальным

последствиям, – говорит академик РАН и РАМН, директор Института кардиологии имени А. Л. Мясникова Юрий Беленков. – В то же время они легко выявляются при первом осмотре врачом. А, например, своевременная госпитализация и соответствующее лечение пациента с острыми формами ишемической болезни сердца может снизить необратимые последствия и сократить наступление летального исхода от инфаркта миокарда в два раза. Поэтому профилактика и углубленная диспансеризация особенно важны для национального здравоохранения в период пандемии».

В июле этого года Правительство объявило о начале углубленной диспансеризации. По словам председателя Правительства РФ Михаила Мишустина, болезнь не проходит бесследно, у нее бывают крайне тяжелые последствия. Только своевременное обследование поможет выявить возможные осложнения, получить рекомендации врачей и начать своевременное лечение, подчеркнул премьер.

Поскольку диспансеризацию проводят медики первичного звена здравоохранения, они и стали героями премии «Врач с большой буквы». Победителей экспертная комиссия определила по шести критериям, включая количественные показатели проведения углубленной диспансеризации и достижения врача по реабилитации пациентов, перенесших COVID-19.

«Пандемия началась с десятков заболевших, теперь счет идет на миллионы, – говорит генеральный директор компании «АльфаСтрахование – ОМС» Андрей Рыжиков. – Премия этого года вручается врачам первичного звена. Благодаря им миллионы людей, столкнувшихся с этой коварной болезнью, шаг за шагом возвращаются к нормальной жизни».

