

Опитувальник ACSS для оцінки ефективності лікування гострого неускладненого циститу в жінок: клінічна валідація в рамках дослідження III фази з порівняння антибіотикотерапії та Канефрону Н

Інфекції сечовивідних шляхів (ІСШ) є одними з найпоширеніших інфекційних захворювань, що зустрічаються в загальній практиці, причому у 80% випадків ІСШ класифікують як неускладнені (нІСШ). На сьогодні отримано результати низки проспективних рандомізованих плацебо-контрольованих досліджень, у яких порівнювали засоби антибактеріальної та неантибактеріальної (симптоматичної) терапії неускладненого гострого циститу (ГЦ) в жінок. Ці результати були достатньо переконливими для оновлення Німецьких клінічних рекомендацій з лікування гострого циститу, які тепер заохочують використання неантибактеріальної терапії при ГЦ із легкими або помірними симптомами.

У попередніх дослідженнях опитувальник ACSS виявився корисним для клінічної діагностики ГЦ у жінок. Він також застосовувався в масштабному проспективному дослідженні III фази, в якому порівнювалась ефективність антибактеріального пе-

рорального засобу фосфоміцину трометамолу (ФТ) і фітопрепарату BNO 1045 (Канефрон® Н, Bionorica SE, Німеччина) в жінок із ГЦ. Дані цього дослідження використали для клінічної валідації опитувальника ACSS.

Дизайн дослідження

Метою рандомізованого подвійного сліпого плацебо-контрольованого дослідження III фази було продемонструвати принаймні не меншу ефективність лікування BNO 1045 порівняно з такою антибіотикотерапії, а також оцінити безпеку та переносимість BNO 1045 у жінок з гострими нІСШ. Дослідження проводилося в 51 центрі Європи: 16 – у Німеччині, 22 – в Україні та 13 – у Польщі. Фосфоміцин (у вигляді ФТ) як препарат порівняння було обрано через те, що в сучасних рекомендаціях Європейської асоціації урологів (EAU) його позиціонують як препарат першої лінії (в однократній пероральній дозі 3 г).

У дослідження включали жінок віком 18-70 років із сумою балів ACSS >6 для оцінки 3 основних симптомів нІСШ (часте сечовипускання, дизурія та ургентні позиви до сечовипускання) в поєднанні з позитивним результатом аналізу на лейкоцитарну естеразу, що підтверджує наявність лейкоцитурії.

У 1-й день пацієнтки групи ФТ отримували 5,631 г ФТ (еквівалентно 3 г фосфоміцину) у вигляді гранул, розчинених у 100-200 мл води, і негайно ковтали препарат під наглядом персоналу дослідження. Учасниці групи BNO 1045 отримували таблетки, вкриті оболонкою, кожна з яких містила порошок трави золототисячника (*Centaurii herba*) 18 мг, коріння любистку (*Levisticum radix*) 18 мг та листя розмарину (*Rosmarini folium*) 18 мг.

Лікування розпочиналося з 1-го дня (візит 1) і тривало ще 7 днів до 8-го дня (візит 3). На 4-й день (візит 2) проводили ранню клінічну оцінку. Контрольне обстеження здійснювали через 30 днів після останньої доби лікування (на 38-й день; візит 4), щоб визначити наявність рецидиву нІСШ. Єдиним дозволеним супутнім засобом симптоматичної терапії був парацетамол.

Первинною кінцевою точкою оцінки ефективності була частота застосування антибіотиків, визначена як частка пацієнток, які додатково отримували антибіотики для лікування гострих нІСШ протягом дослідження до контрольного візиту. Вторинні кінцеві точки оцінки ефективності включали клінічну оцінку за допомогою опитувальника ACSS, а також наявність бактеріурії та лейкоцитурії, підтверджених бактеріальним посівом сечі (зразок середньої порції сечі) при кожному відвідуванні центру.

Опитувальник ACSS

Опитувальник для оцінки тяжкості симптомів гострого циститу (Acute Cystitis Symptom Score, ACSS), використаний у дослідженні, складається з двох частин: частину А (діагностичну) застосовували на 1-му візиті, частину Б – на всіх подальших візитах.

Частина А містить 18 запитань, які стосуються типових симптомів ГЦ (n=6), симптомів для диференційної діагностики (n=4), якості життя (n=3) і супутніх станів, котрі можуть впливати на лікування (n=5). Ці запитання оцінюються за 4-бальною шкалою Лікерта, де 0 – відсутність симптомів, 1 – легкі, 2 – помірні й 3 – тяжкі симптоми (крім домена супутніх станів, у якому надаються відповіді «так/ні»). Сума балів 6-8 за типовим доменом свідчить про помірну (75-83%), ≥9 – про високу (90%) вірогідність ГЦ.

Частина Б включає всі розділи частини А, а також додатковий розділ для оцінки симптомів ІСШ в динаміці (порівняно з 1-м візитом) за 5-бальною шкалою, де 0 – усі симптоми покращилися, 1 – більшість симптомів

Опитувальник ACSS

Перший візит - Частина А ("діагностична")

Час _____:_____ Дата заповнення опитувальника: ____/____/____ (дд/мм/рррр)

Будь ласка, вкажіть, чи були у Вас перелічені нижче симптоми за останні 24 години та наскільки тяжкими вони були: (Позначте лише одну відповідь за кожним симптомом):

Типові	1	Часте сечовипускання в невеликих об'ємах (часте відвідування туалету)	☐ Ні до 4 разів на добу	☐ Так, трохи 5-6 разів на добу	☐ Так, помірно 7-8 разів на добу	☐ Так, сильно 9-10 або більше разів на
	2	Тимчасові (сильні і невідкладні) позиви до сечовипускання	☐ Ні	☐ Так, трохи	☐ Так, помірно	☐ Так, сильно
	3	Відчуття болю або печіння при сечовипусканні	☐ Ні	☐ Так, трохи	☐ Так, помірно	☐ Так, сильно
	4	Відчуття відсутності випорожнення сечового міхура після сечовипускання	☐ Ні	☐ Так, трохи	☐ Так, помірно	☐ Так, сильно
	5	Біль або дискомфорт у нижній частині живота (у ділянці сечового міхура)	☐ Ні	☐ Так, трохи	☐ Так, помірно	☐ Так, сильно
	6	Кров у сечі	☐ Ні	☐ Так, трохи	☐ Так, помірно	☐ Так, сильно

Сума балів за розділом «Типові» = _____ балів

Інші	7	Біль у попереку (частіше - односторонній)	☐ Ні	☐ Так, трохи	☐ Так, помірно	☐ Так, сильно
	8	Гнійні виділення з піхви	☐ Ні	☐ Так, трохи	☐ Так, помірно	☐ Так, сильно
	9	Виділення з сечовидільного каналу (без сечовипускання)	☐ Ні	☐ Так, трохи	☐ Так, помірно	☐ Так, сильно
	10	Відчуття ознобу/підвищення температури (понад 37,5°C) (Якщо температура вимірювалася вкажіть якою вона була)	☐ Ні	☐ Так, трохи	☐ Так, помірно	☐ Так, сильно

Сума балів за розділом «Відмінні» = _____ балів

Якість життя	11	Будь ласка, оцініть, наскільки сильний дискомфорт Ви відчували через ці симптоми за останню добу (Позначте <u>один</u> найбільш відповідний варіант): ☐ 0 Ніякого дискомфорту (Жодних симптомів взагалі. Почувала себе так само добре, як зазвичай) ☐ 1 Незначний дискомфорт (Почувала себе дещо гірше, ніж зазвичай) ☐ 2 Значний дискомфорт (Почувала себе набагато гірше, ніж зазвичай) ☐ 3 Крайній дискомфорт (почувала себе жакливо)		
	12	Будь ласка, вкажіть, якою мірою ці симптоми заважали Вам займатися щоденними справами/працювати в останні 24 години (Позначте <u>один</u> найбільш відповідний варіант): ☐ 0 Зовсім не вплинули (Працювала, як зазвичай в робочий день) ☐ 1 Трохи вплинули (Симптоми змусили мене працювати менше) ☐ 2 Значно вплинули (Звичайні щоденні справи вимагали значних зусиль) ☐ 3 Надзвичайно вплинули (Я була майже не в змозі працювати)		
	13	Будь ласка, вкажіть, якою мірою ці симптоми заважали Вам займатися Вашою соціальною діяльністю (відвідування друзів, вихід в люди тощо) останні 24 години (Позначте <u>один</u> найбільш відповідний варіант): ☐ 0 Зовсім не вплинули (Моя активність не була порушена. Повсякденна діяльність була звичайною) ☐ 1 Трохи вплинули (Активність нижча, ніж зазвичай) ☐ 2 Значно вплинули (Доводилося проводити багато часу вдома) ☐ 3 Надзвичайно вплинули (Я майже не могла виходити з дому)		
		Сума балів за розділом "Якість життя" = _____ балів		

Додаткові	14	Будь ласка, вкажіть, що з переліченого нижче відноситься до Вас на момент заповнення цього опитувальника:		
		Менструація?	☐ Ні	☐ Так
		У вас є передменструальний синдром (ПМС)?	☐ Ні	☐ Так
		Ознаки менопаузи?	☐ Ні	☐ Так
		Ви вагітні?	☐ Ні	☐ Так



Будь ласка, перевірте свої відповіді та поверніть опитувальник вашому лікарю

Дякуємо Вам за співпрацю!

Acute Cystitis Symptom Score (ACSS) © 2015. <http://inter.interoco.com/copyright-depository/work-of-science/1013-1951954939.html>

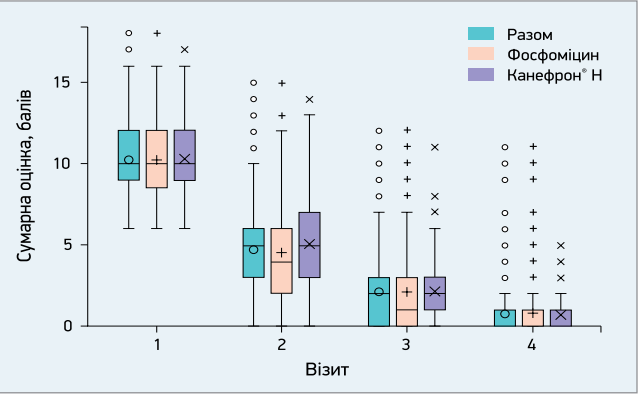


Рис. Сумарна оцінка за типовим доменом ACSS залежно від візиту та застосованого лікування

покращилися, 2 – деякі симптоми лишилися, 3 – усі симптоми лишилися й 4 – стан погіршився.

Пацієнтки з різних країн використовували окремі версії опитувальника рідною мовою.

Результати

У період з 10 лютого 2016 р. по 5 травня 2017 р. було залучено загалом 668 пацієнток, 659 з них були рандомізовані: 325 – у групу BNO 1045 та ФТ-подібного плацебо, 334 – у групу ФТ та BNO 1045-подібного плацебо. Більшість пацієнток у групі BNO 1045 (n=238; 83,5%) та в групі ФТ (n=272; 89,8%) не застосовували додатково антибіотики в період між 1-м та 38-м днем. Різниця між групами перебувала в дозволених межах 15%, тобто за первинною кінцевою точкою BNO 1045 забезпечував принаймні не меншу ефективність, ніж ФТ. Полегшення симптомів у динаміці супроводжувалося зіставним покращенням якості життя в обох групах.

Понад 95% пацієнток обох груп лікування не приймали парацетамол протягом 24 год до будь-якого візиту, без суттєвої різниці між групами (p>0,05).

Загалом у 92 (14,0%) жінок спостерігалось принаймні одне небажане явище під час дослідження. Кількість таких пацієнток у групах лікування була подібною: BNO 1045-49 (15,1%) учасниць, ФТ – 43 (12,9%) жінки. Найчастішими небажаними явищами були порушення з боку шлунково-кишкового тракту, про які повідомлялося з вищою частотою в групі ФТ (22 пацієнтки), ніж у групі BNO 1045 (13 пацієнток).

Середні оцінки за типовим доменом ACSS були зіставними між групами у 1-й день і значно знижувалися на 4-й день з подальшою позитивною динамікою (рис.). Статистичний аналіз показав, що в групі ФТ оцінка ACSS на 4-й день знижувалася дещо більше, ніж у групі BNO 1045, але по закінченню лікування й на контрольному візиті цей показник не відрізнявся між групами.

Для валідації розглядалися розділи опитувальника ACSS, які містили питання про типові симптоми ГЦ (n=6), якість життя (n=3) та зміни симптомів у динаміці.

На візиті 1 більшість пацієнток повідомляли про 5 типових симптомів: часте сечовипускання (99,8%), ургентні позиви (99,2%), дизурію (98,6%), відчуття неповного спорожнення сечового міхура (89,5%) та біль у надлобковій ділянці (83,6%), але тільки 11,8% учасниць також скаржилися на кров у сечі, що є патогномонічною ознакою геморагічного циститу. У цьому дослідженні кількість пацієнток з макроскопічною гематурією була малою, і під час подальших візитів цей симптом практично не спостерігався. Інші 5 симптомів продемонстрували чітке й певною мірою паралельне зменшення за ступенем тяжкості.

На візиті 1 більшість пацієнток скаржилася на дискомфорт через наявність симптомів ГЦ (99,0%) і його негативний вплив на повсякденну активність або виконання професійних обов'язків (96,5%) і соціальну активність (93,5%). Кількість пацієнток з помірними або тяжкими симптомами достовірно зменшувалася для трьох категорій якості життя з візиту 1 до візиту 4.

Щодо домену динаміки симптомів, то на візитах 2, 3 й 4 кількість пацієнток, які оцінили свій стан як «лише деяке покращення», «відсутність змін» або «погіршення», дорівнювала 58,0, 21,6 та 12,3% відповідно. За загальною оцінкою дослідника, на візитах 3 і 4 частка жінок із «лише помірною» або «поганою / дуже

* Сума балів за типовим доменом ≤5, але відсутня макрогематурія і жоден симптом не має оцінки >1.

поганою» динамікою становила 14,7 та 8,5% відповідно, за власною оцінкою пацієнток – 16,7 та 9,1% відповідно. Із використанням критеріїв ACSS*, FDA (США) та ЕМА (Європейський союз) частота клінічного вилікування дорівнювала 45,2, 47,6 та 50,1% на візиті 2; 81,5, 83,2 та 84,1% на візиті 3 та 95,0, 95,2 і 95,6% на візиті 4 відповідно.

Обговорення

Чинні міжнародні настанови досі рекомендують використовувати антибактеріальні препарати як терапію першої лінії в гострій фазі нІСШ. Однак часте застосування антибактеріальних засобів може нашкодити кишковому мікробіому та збільшити ризик антимікробної резистентності.

З огляду на це в разі неускладненого ГЦ раціональним є призначення фітопрепарату Канефрон® Н у монотерапії, який за ефективністю є зіставним із лікуванням антибіотиками.

При використанні неантибактеріальних засобів усунення бактеріурії не може бути однією з головних цілей терапії, оскільки відомо, що сеча здорових людей не є стерильною, а безсимптомна бактеріурія навіть може захищати від рецидиву ІСШ. З іншого боку, клінічний діагноз нІСШ ґрунтується головним чином на анамнезі й типових симптомах захворювання, однак останні не є високоспецифічними для ГЦ. Отже, важливо оцінювати не тільки наявність, а й тяжкість цих симптомів,

а також їхній вплив на якість життя. З урахуванням цих вимог був розроблений опитувальний ACSS, який успішно пройшов клінічну валідацію в міжнародному рандомізованому подвійному сліпому плацебо-контрольованому дослідженні ІІІ фази з порівняння антибіотика (ФТ) та фітопрепарату (BNO 1045) в лікуванні жінок із ГЦ.

Опитувальник ACSS може використовуватися як належний інструмент для діагностики й оцінки ефективності лікування жінок із нІСШ у повсякденній клінічній практиці, у клінічних дослідженнях різних способів лікування нІСШ, а також жінками для самостійного визначення вірогідності ГЦ.

Українська версія опитувальника
доступна для особистого користування
на http://www.acss.world/ACSS_UA.pdf.

Список літератури знаходиться в редакції.
Стаття друкується в скороченні.
[Alidjanov J.F., Overesch A., Abramov-Sommariva D., et al. Acute Cystitis Symptom Score questionnaire for measuring patient-reported outcomes in women with acute uncomplicated cystitis: Clinical validation as part of a phase III trial comparing antibiotic and nonantibiotic therapy. Investig Clin Urol. 2020 Sep; 61\(5\): 498-507.](#)

Переклала з англ. Ольга Татаренко



Нове дослідження ІІІ фази:
Канефрон® Н як монотерапія в
лікуванні гострих
неускладнених циститів

Результати клінічного дослідження*:
Канефрон® Н (BNO 1045) по ефективності порівнянний
з лікуванням антибіотиками

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

Канефрон® Н
Таблетки, вкриті оболонкою: 1 таблетка містить порошок висушених лікарських рослин: трави золототисячнику 18 мг, кореня любистку 18 мг, листя розмарину 18 мг. Краплі оральні: 100 г крапель містять 29 г водно-спиртового екстракту (1:16) з лікарських рослин: трави золототисячнику 0,6 г, кореня любистку 0,6 г, листя розмарину 0,6 г. **Показання.** 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.

*Wagenlehner et al: Неантибактеріальна рослинна терапія (BNO 1045) в порівнянні з антибактеріальною терапією (фосфоміцину триметамол) при лікуванні гострих неускладнених інфекцій нижніх сечовивідних шляхів у жінок: подвійне сліпе, в паралельних групах, рандомізоване багатоцентрове дослідження меншої ефективності фази ІІІ Urol Int. 2018; 101 (3): 327-336. doi: 10.1159 / 00049368. Еріб 2018 вер.

Канефрон® Н таблетки, вкриті оболонкою: Р.П. № UA/4708/02/01 від 22.12.2016; **Канефрон® Н краплі оральні:** Р.П. № UA/4708/01/01 від 22.12.2016.

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