

О.Д. Нікітін, д.м.н., професор, завідувач кафедри урології Національного медичного університету ім. О.О. Богомольця, м. Київ

Ефективне купірування рецидивуючої ниркової кольки при консервативному лікуванні уролітіазу в амбулаторних умовах



О.Д. Нікітін

Больовий синдром в урологічних пацієнтів – клінічний прояв низки захворювань органів жіночої та чоловічої сечостатевої системи, а також результат виконання різних діагностичних, лікувальних маніпуляцій і оперативних втручань [15]. Ниркова колька (НК) являє собою симптомокомплекс, що з'являється внаслідок гострого порушення відтоку сечі з нирки; це зумовлює чашково-мискову гіпертензію, рефлекторний спазм артеріальних ниркових судин, венозний стаз і набряк паренхіми нирки, її гіпоксію, а також перерозтягнення фіброзної капсули.

Найчастішою причиною появи вираженого болю в поперековій ділянці є псажає каменю, сформованого в нирці, вниіз сечоводом. Біль з'являється раптово (протягом декількох хвилин), характеризується кількою (нападоподібне посилення та ослаблення інтенсивності болю) і може іррадіювати в пах при зміщенні каменю до нижньої третини сечоводу. Локалізація болю може змінюватися від попереку до паху, проте це не надає змоги встановити точне розташування каменю, за винятком випадків, коли спостерігаються різі в уретрі і імперативні позиви до сечовипускання, що свідчать про наявність каменю в інтрамуральному відділі сечоводу. В момент НК пацієнти поводяться вкрай неспокійно, адже страждають від вираженого больового симптому [2].

Причини гострого болю в поперековій ділянці урологічного профілю, не пов'язаного із сечокамяною хворобою, є:

- пухлини верхніх сечових шляхів (ВСШ): згусток крові при кровотечі з нирки (рак нирки чи перехідноклітинний рак ниркової миски), що може обтурувати сечовід. Пухлина сечоводу також спричиняє його обструкцію і пову больового синдрому;
- обструкція мисково-сечовідного сегмента може зумовити появу гострого болю в поперековій ділянці, схожого на такий за наявності каменю в сечоводі. Подальше обстеження, в т. ч. комп'ютерна томографія, виявляє наявність гідронефрозу, нормальний діаметр сечоводу (нижче мисково-сечовідного сегмента) та відсутність каменю;
- інфекція: гострий пієлонефрит, емфізематозний пієлонефрит, ксантогранулематозний пієлонефрит. Методи візуалізації сечовідних шляхів можуть виявити наявність або відсутність каменю в сечоводі й ознаки запалення в нирці, а також у паранефральній ділянці [5].

Незважаючи на існуючий великий діагностичний і терапевтичний арсенал, НК – одна із провідних проблем сучасної медицини. У практиці ургентної медичної допомоги НК посідає друге місце за частотою після гострого апендициту; у країнах Європи та США її діагностують у 7-9% пацієнтів, які звернулися по медичну допомогу щодо больового синдрому. Водночас R. Bhogal і співавт. (2006) зазначають, що в >75% хворих, екстрено госпіталізованих з підозрою на НК, виявляють інші причини гострого болю [4, 15].

НК – один з найпоширеніших станів в урологічній практиці. Так, хворі з НК щороку становлять у середньому 42% загальної кількості пацієнтів урологічних стаціонарів, переважна більшість яких є особами працездатного віку. За оцінками L. Rinnab (2005), ризик появи НК протягом життя складає ≈10% [2, 6].

НК – класичний приклад вісцерального болю, що з'являється внаслідок гіперактивації барорецепторів чашково-мискової системи (ЧМС), рецепторів фіброзної капсули нирки та сечоводу. Підвищення тиску в просвіті ВСШ є основним фактором, що визначає розвиток патологічного процесу. Відзначено, що за НК тиску в нирковій мисці досягає 70-150 мм вод. ст. (за норми 10-15 мм вод. ст.). Внутрішня оклюзія або зовнішня здавлення ВСШ спричиняє гостре порушення пасажу сечі, отже, й різке підвищення тиску в ЧМС, набряк паренхіми, розтягнення фіброзної капсули нирки [15].

Обструкція ВСШ зумовлює значні зміни уродинаміки з розвитком стазу сечі в каналцевій

системі нефронів і внутрішньомискову гіпертензію, що сприяє порушенню мікроциркуляції з розвитком гіпоксії, ішемії ниркової тканини, а також ліфообігу та метаболізму клітинних структур. Ступінь порушення функції нирки залежить від того, чи є гостра обструкція ВСШ повною або частковою, одно- або двобічною, чи супроводжується інфекційним процесом, а також від терміну і способів її усунення. В будь-якому випадку (з огляду на патофізіологічні механізми змін у нирці при НК) відновлення уродинаміки необхідно здійснювати якнайраніше, оскільки на тлі значного утруднення відтоку венозної крові з нирки спостерігається набряк паренхіми (також можливий розвиток гострого гнійного пієлонефриту).

Якщо порушення пасажу сечі має нетривалий характер, незабаром функціональний стан сечоводу нормалізується. За збереження обструкції протягом 12-24 год інтраутробулярний тиск знижується до норми. Якщо обструкція залишається невирішеною, гломерулярна фільтрація підтримується за рахунок тромбосану А2 й ангіотензину II, що сприяє підвищенню внутрішньомискового тиску. При збереженні обструкції нирковий кровообіг прогресивно погіршується, результатом чого є ішемія і некроз нефронів.

Отже, значні порушення уродинаміки в разі гострої обструкції ВСШ із розвитком сечового стазу та внутрішньомискової гіпертензії сприяють появі досить виражених гемодинамічних розладів нирки. Порушення внутрішньониркового кровоотоку спричиняє комплекс патофізіологічних реакцій, результатом яких є ушкодження ниркової паренхіми, що зумовлює розвиток системних метаболічних порушень, вторинного запального процесу в нирковій тканині, а також стійку втрату функції нирки [3, 5, 15].

Медикаментозна терапія НК має дві основні мети – усунення болю і обструкції, при цьому насамперед її слід спрямувати на купірування больового синдрому, а згодом – на видалення каменю із ВСШ. Усунення болю свідчить про ефективність проведеної терапії [11].

Якою має бути перша допомога пацієнту з НК? Адекватна анальгезія – першочергове завдання при наданні допомоги хворому з таким невідкладним станом. На сьогоднішні дні засобами першої лінії для купірування нападу НК є нестероїдні протизапальні препарати (НПЗП). Чому саме вони?

✓ По-перше, при застосуванні НПЗП у пацієнтів із НК досягаються стійкіша анальгезія і вищий ступінь зниження інтенсивності болю (порівняно з наркотичними анальгетиками).

✓ По-друге, хворим, які отримують НПЗП, з меншою імовірністю знадобиться подальше знеболення в нетривалій перспективі. Оскільки ризики зростають зі збільшенням дози та тривалості лікування, слід використовувати найменшу ефективну дозу і скоротити термін призначення препарату.

✓ По-третє, застосування наркотичних анальгетиків розглядається лише як терапія другої лінії. Опіоїди частіше спричиняють блювання (порівняно із НПЗП); за їхнього призначення імовірність додаткової анальгезії у подальшому є досить високою.

Незважаючи на широке застосування спазмолітиків для купірування нападів НК, їхня ефективність не є доведеною. Прогрівання поперекової ділянки та бічних відділів живота може бути ефективним допоміжним засобом

для полегшення болю за НК, але не самостійним методом лікування.

Зазвичай терапія НК передбачає якнайраніше застосування ненаркотичних анальгетиків, серед яких НПЗП мають найширше використання в усьому світі як невід'ємна складова алгоритму знеболювальної терапії больового синдрому різного ступеня вираженості [13].

Ефективність препаратів цієї групи за НК обумовлена гальмуванням синтезу простагландину (ПГ) E₂, редукцією ниркового кровотоку та зменшенням утворення сечі, що сприяє зниженню тиску в нирковій мисці й сечоводі, забезпечуючи тривалий анальгезувальний ефект. Отже, застосування НПЗП є оптимальним рішенням при обранні знеболювальної терапії НК [7, 9].

Доцільність застосування НПЗП як засобів першого вибору в лікуванні больового синдрому за НК доведена за допомогою низки досліджень (Ebell M.H., 2004; Thomas A., Andrienne R., 2004; Engeler D.S. et al., 2008; Trincheri A. et al., 2008; Pedersen K.V. et al., 2011; Xavier A., Maxwell A.P., 2011) [1, 10, 13, 14].

Автори настанови щодо лікування гострого болю Інститутом удосконалення клінічних систем (Institute for Clinical Systems Improvement, США) стверджують, що наркотичні анальгетики рекомендують лише за неефективності НПЗП.

Кокранівський огляд 20 рандомізованих контрольованих випробувань (1613 пацієнтів) свідчить, що застосування як наркотичних анальгетиків, так і НПЗП сприяє клінічно значимому зниженню вираженості болю в хворих із НК. Водночас продемонстровано, що лікування препаратами групи наркотичних анальгетиків значною мірою супроводжується побічними ефектами (нудотою, блюваннями, пригніченням дихального центру, розвитком лікарської залежності тощо), при цьому в НПЗП, що мають, за даними окремих авторів, з'єднані (та навіть вираженіші) анальгезувальні властивості, таких небажаних ефектів не спостерігається [8, 10].

НПЗП – велика група різних за хімічною структурою засобів, об'єднаних загальним механізмом фармакологічної дії: блокадою ферменту циклооксигенази (ЦОГ-2), зниженням синтезу ПГ у вогнищі запалення або ушкодження тканини та здатністю чинити знеболювальну, протизапальну й жарознижувальну дію. НПЗП – один з основних інструментів терапії гострого та хронічного болю за багатьох захворювань і патологічних станів. Використання НПЗП є невід'ємною частиною роботи терапевтів, ревматологів, неврологів, анестезіологів, хірургів, травматологів, гінекологів і представників інших медичних спеціальностей [1, 11, 12].

НПЗП розподіляються на селективні та неселективні. Останні в терапевтичних дозах блокують не лише ЦОГ-2, а й ЦОГ-1, що має важливу роль у підтриманні низки провідних функцій організму людини, зокрема стійкості слизової оболонки шлунково-кишкового тракту (ШКТ) до ушкоджувальної дії зовнішніх агресивних чинників. Ця особливість визначає істотну відмінність між селективними та неселективними НПЗП за ступенем негативного впливу на ШКТ.

Використання НПЗП за різних захворювань і патологічних станів може мати свої особливості. Це стосується тривалості застосування, доцільності комбінації з іншими препаратами, оцінки ефективності лікування тощо. Однак підходи до призначення НПЗП (насамперед

щодо раціонального обрання препарату з урахуванням необхідності профілактики можливих ускладнень) мають загальний характер і повинні відповідати основним положенням, зазначеним у чинних рекомендаціях [7, 14].

Використання НПЗП показано як симптоматичний знеболювальний засіб за багатьох захворювань і патологічних станів:

- у разі гострого чи хронічного м'язово-скелетного болю, що з'являється на тлі захворювань опорно-рухового апарату: остеоартроз, ревматоїдний артрит, спондилоартрити, неспецифічний біль у спині, подагра й інші метаболічні артропатії, локальне запалення м'яких тканин ревматичного характеру (тендиніти, тендовагітні, бурсити) тощо;
- гострі травми, а також інші стани, що супроводжуються болем, пов'язаним з ушкодженням або гострим запаленням (зокрема, за стоматологічними захворюваннями);
- біль у періопераційному періоді (як компонент анестезіологічного допомоги);
- ниркова та жовчна колька;
- головний біль напружити, мігрені;
- біль, пов'язаний із онкологічними захворюваннями (як компонент паліативної знеболювальної терапії);
- біль при гінекологічних захворюваннях, дисменореї [1, 8, 12].

Існує такий стереотип: парентеральне введення НПЗП має значні переваги порівняно з пероральним прийомом (як за швидкістю настання ефекту, так і за вираженістю знеболення). Однак це уявлення спростовано за результатами багатьох клінічних досліджень, які доводять, що суттєвої різниці між різними формами НПЗП не виявлено.

Саме тому нашу увагу привернув вітчизняний препарат із групи НПЗП Ремесулід Радіп у вигляді саше (містить 100 мг німесуліду в перерахуванні на 100% суху речовину). Починає зручність застосування в амбулаторних умовах для купірування рецидивів НК.

Німесулід належить до групи НПЗП із анальгезувальними та жарознижувальними властивостями; діє як інгібітор ферменту ЦОГ, яка бере участь у синтезі ПГ, добре всмоктується при пероральному застосуванні. Після прийому разової дози 100 мг німесуліду максимальна концентрація в плазмі крові (3-4 мг/л) досягається в дорослих за 2-3 год. АUC дорівнює 20-35 мг/л за годину. Не було встановлено жодної статистично достовірної різниці між цими й аналогічними показниками при застосуванні дози 100 мг німесуліду 2 р/добу протягом 7 днів. Зв'язування з білками плазми крові становить 97,5%.

Німесулід значною мірою метаболізується в печінці різними шляхами, включаючи ізофермент 2C9 системи цитохрому P450 (CYP), тому існує імовірність його взаємодії з одночасно застосованими препаратами, які також метаболізуються за допомогою CYP2C9. Основним метаболітом є парагідроксипікнід, що також має фармакологічну активність. Час до появи цього метаболіту в крові є нетривалим (≈0,8 год), однак швидкість його утворення невелика та значно нижча за таку абсорбції німесуліду. Гідроксінімесулід майже повністю кон'югований та є єдиним метаболітом, що може бути виявлений у плазмі крові; період його напіввиведення (T_{1/2}) становить 3,2-6 год.

Німесулід виводиться переважно із сечею (≈50% прийнятої дози); лише 1-3% – в незмінену стані. Гідроксінімесулід – основний метаболіт, що може бути виявлений лише у вигляді глюкуроніду; ≈29% прийнятої дози після біотрансформації виводяться за калом.

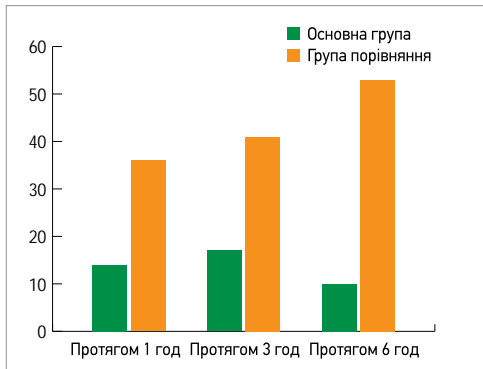


Рис. 1. Потреба у використанні парентерального введення аналгетику в хворих основної групи та групи порівняння (% пацієнтів)

Кінетичний профіль німесулід у пацієнтів літнього віку не змінювався за прийому разової або повторної дози.

При прийомі німесулід хворими з нирковою недостатністю легкого чи середнього ступеня (кліренс креатиніну – 30–80 мл/хв) і здоровими добровольцями в дослідженнях максимальна концентрація німесулід та його основного метаболіту в плазмі крові в осіб з порушеннями функцій нирок не перевищувала таку в здорових добровольців. Значення АУС і T½ beta (період напіввиведення, бета-фаза) були на 50% вищими, але залишалися в межах кінетичних значень, що спостерігалися при застосуванні німесулід у здорових добровольців.

Повторний прийом лікарського засобу не зумовлював його накопичення в організмі.

Матеріали та методи

Було проведено оцінку анальгезії у 60 хворих віком від 19 до 79 років з різною урологічною патологією, котрі звернулися до приймального урологічного відділення Олександрівської міської клінічної лікарні в період з 2019 по 2021 роки.

Пацієнтів розподілили на дві групи, зіставні за статтю, віком, характером супутньої соматичної патології: основну (30 хворих) і групу порівняння (30 осіб). Пацієнти основної групи з метою купірування НК в амбулаторних умовах використовували саме Ремесулід Рапід; у групі порівняння хворі з цією самою метою застосовували таблетований метамізол у комбінації зі спазмолітиком.

До клінічного дослідження було залучено пацієнтів, котрі надали згоду на участь у випробуванні з урахуванням таких критеріїв: наявність інтенсивного болювого синдрому, відсутність вираженої серцево-судинної та термінальної ниркової недостатності, ракової хвороби в термінальній стадії, алергії на аналгетики.

Біль – суб'єктивний феномен; його інтенсивність може оцінити й описати лише сам пацієнт. У клінічній практиці для оцінки болю в дорослих хворих використовують три шкали. Найкраща – візуальна аналогова шкала (ВАШ), адже вона вважається найчутливішою; ВАШ надає змогу кожному пацієнту індивідуально оцінювати характер своїх болювих відчуттів. Найчастіше така шкала має вигляд лінійки, яка виконує роль «болювого термометра»: один її кінець відповідає максимальному показнику болю, інший – повній його відсутності. У лінійній шкалі цифровий показник інтенсивності болю (1–20 балів) корелює з певним кольорним аналогом. За 20-бальною системою визначаються 5 ступенів градації болю: відсутній (білий колір), слабкий (зелений), помірний (жовтий), сильний (коричневий) і нестерпний (червоний).

Ефективність знеболення оцінювали інтенсивністю болю до та після призначення аналгетику цим методом анальгезії. Критерії оцінки інтенсивності болю: час першого знеболення, час появи потреби в призначенні сильнішого аналгетику. Водночас урахували сумарну дозу аналгетику й оцінку пацієнтом якості знеболення загалом.

Виразеність побічних ефектів методів знеболення та медикаментів оцінювалася в балах за такою шкалою: 0 – немає побічних ефектів, 1 – побічні ефекти виражені слабо, 2 – помірно виражені, 3 – сильно виражені (загострення виразкової хвороби, шлунково-кишкова кровотеча, гастралгія, підвищення артеріального

тиску, ішемічний інсульт, нудота чи блювання, алергічна реакція).

Результати та обговорення

Якість купірування НК, що оцінюється за ВАШ, виявила такі особливості: на момент початку анальгезії інтенсивність болю в обох групах достовірно не відрізнялася: 17,8±0,8 (спокій), 18,3±0,7 (рух) – основна група та 17,5±0,8 (спокій), 18,9±0,9 (рух) – група порівняння. Через 15 хв після початку анальгезії динаміка нівелювання болювого синдрому в обох групах змінюється, але не має достовірних відмінностей: 14,3±0,4 (спокій) і 16,7±0,5 (рух) – основна група, 17,3±0,7 (спокій) та 18,5±0,8 (рух) – група порівняння, тобто в основній групі спостерігається чітка позитивна динаміка знеболення, а в групі порівняння відсутніх змін не відбувається.

Під час порівняння якості анальгезії через 45 хв після початку її проведення відзначено достовірну відмінність показників інтенсивності болю в стані спокою: 10,0±0,5 – основна група, 16,3±0,4 – група порівняння (p<0,05), при цьому відмінностей показників під час руху не зазначено: 13,9±0,3 – основна група, 17,2±0,4 – група порівняння (p>0,05).

За оцінки показників через 90 хв після початку анальгезії ситуація є такою: 8,9±0,6 (спокій), 10,7±0,5 (рух) – основна група; 13,8±0,6 (спокій) та 13,1±0,5 (рух) – група порівняння (табл. 1).

Таблиця 1. Якість купірування НК за ВАШ

Групи пацієнтів		Інтенсивність болю за ВАШ (бали)			
		початок анальгезії	через 15 хв	через 45 хв	через 90 хв
Основна група	спокій	17,8±0,8	14,3±0,4	10,0±0,5	8,9±0,6
	рух	18,3±0,7	16,7±0,5	13,9±0,3	10,7±0,5
Група порівняння	спокій	17,5±0,8	17,3±0,7	16,3±0,4	13,8±0,6
	рух	18,9±0,9	18,5±0,8	17,2±0,4*	13,1±0,5*

Примітка: *p<0,05.

Отже, ефективність знеболення при застосуванні препарату Ремесулід Рапід (як представника НПЗП у розчинній формі з максимально швидким засвоєнням) була достовірно кращою.

Наступна позиція, що визначалася як критерій ефективності аналгетичного засобу, – потреба в призначенні сильнішого засобу чи використання внутрішньовенної форми введення.

Слід зазначити, що потреба в застосуванні парентерального введення аналгетику протягом найближчої години з'явилася в 13,3% хворих основної групи та в 36,7% пацієнтів групи порівняння, упродовж 3 год – у 16,7% хворих основної групи та в 40% пацієнтів групи порівняння, протягом 6 год – у 10,0% хворих основної групи та в 53,3% пацієнтів групи порівняння, що свідчить про вищу ефективність препарату Ремесулід Рапід і переваги його використання (рис. 1).

При дослідженні результатів суб'єктивної оцінки якості анальгезії в основній групі 16 (53,0%) хворих відзначили оцінку «добре», 10 (33,3%) – «відмінно», 4 (13,3%) – «задовільно», 0 – «незадовільно». В групі порівняння 11 (36,7%) хворих оцінили як «добре», 9 (30%) –

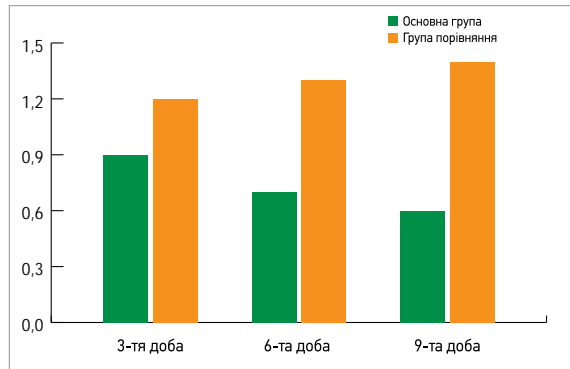


Рис. 2. Виразеність побічних ефектів у пацієнтів основної групи та групи порівняння протягом лікування

«задовільно». На 2-ту добу: 13 (43,0%) пацієнтів основної групи відзначили оцінку «відмінно», 17 (56,7%) – «добре», в групі порівняння – 9 (30,0%) оцінили як «добре», 13 (43,3%) – «задовільно», 8 (26,7%) – «незадовільно». На 3-тю добу якість анальгезії в основній групі на «відмінно» оцінили 14 (46,7%) хворих, «добре» – 16 (53,0%); у групі порівняння: 8 (26,7%) – «добре», 13 (43,0%) – «задовільно», 9 (30,0%) – «незадовільно» (табл. 2).

Таблиця 2. Суб'єктивна оцінка якості анальгезії протягом 3 днів від початку лікування

Оцінка якості анальгезії	Основна група		Група порівняння	
	n	%	n	%
Відмінно	14	46,7	9	30
Добре	16	53,0	8	26,7
Задовільно	10	33,3	13	43,3
Незадовільно	0	0	9	30

Виразеність побічних ефектів в основній групі хворих склала 0,8±0,04 бала,

в групі порівняння – 1,2±0,08 бала (p<0,05) на 3-й день лікування; 0,7±0,03 вона становила в основній групі та 1,3±0,04 – в групі порівняння на 3-тю добу; вираженість побічних ефектів становила 0,6±0,02 в основній групі та 1,4±0,04 – в групі порівняння (рис. 2).

Цікаво, що за дотримання правил прийому препарату Ремесулід Рапід побічні дії спостерігаються вкрай рідко; зазвичай проявляються у вигляді диспепсії – у 6,7% хворих. До речі, диспепсія легко купірується прийомом 100 мл лужної води. Алергічних реакцій та тяжких ускладнень у вигляді кровотечі, гастро- й ентеропатії, гострих кардіоваскулярних порушень, нефротоксичної дії узагалі не спостерігалося. В групі порівняння побічні ефекти анальгезії виявлялися у вигляді нудоти та блювання – в 3 пацієнтів (10,0%), алергічної висипання і свербіж шкіри – в 2 хворих (6,7%).

Наостанок варто зазначити, що в арсеналі практичного лікаря-уролога з'явився чудовий засіб знеболення – Ремесулід Рапід, який дозволяє проводити ефективну анальгезію хворим із сечокам'яною хворобою при рецидивуючій НК в амбулаторних умовах без використання ін'єкцій, що розширює можливості для консервативного лікування уролітіаза, а також зменшує навантаження на стаціонарну ланку урологічної допомоги, тобто дає позитивний економічний ефект.

Висновки

Використання препарату Ремесулід Рапід у купіруванні рецидивуючої НК в амбулаторних умовах є ефективним і безпечним у переважній більшості пацієнтів; його застосування у форматі перорального прийому (у вигляді саше) чинить швидкий ефект (може використовуватися в амбулаторних умовах без проведення ін'єкцій).

Мінімальна кількість побічних ефектів надає можливість безпечного застосування препарату практично у всіх пацієнтів, які потребують ургентного знеболення.

Список літератури знаходиться в редакції.

Ремесулід[®] Рапід

ДОПОМАГАЄ ЗДОЛАТИ БІЛЬ ТА ЗАПАЛЕННЯ¹

1 САШЕ
2 РАЗА В ДЕНЬ²

ГРАНУЛЬОВАНИЙ ПОРОШОК ВІД БОЛЮ¹

- **пригнічує активність ЦОГ-2¹**
- **не накопичується в організмі при повторному прийомі²**
- **пригнічує гіперпродукцію головних прозапальних цитокінів (інтерлейкін-6, ФНП-α)¹**
- **попереджає пошкодження хрящової тканини шляхом інгібування синтезу металопротеїна²**

¹ Катренко І.П., Яремко Т.І. Ефективність терапії епізодичної болюї: оптимізація терапії нестероїдними протизапальними засобами в загальнолікарській практиці. Практичний лікар. №1, 2016.
² Інструкція для медичного застосування лікарського засобу Ремесулід Рапід.
 Лікарська форма: порошок, інформаційний матеріал для розповсюдження у спеціалізованих медичних закладах, призначений для медичних установ та лікарів. А також для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики. РІ №14/17626/01/01 №2417 від 23.10.2020. Виробник: АТ «Фармакс», 04080, м. Київ, вул. Київська, 65. тел.: +38 (044) 496-87-87/87/87. info@farmaks.ua/leib-sait/ www.farmaks.ua/UKR/UR/0000092021/UR/000001