

О.Д. Нікітін, д.м.н., професор, В.С. Грицай, к.м.н., П.О. Самчук, к.м.н., М.О. Ясинецький, Г.Д. Резніков, С.С. Распутняк,
кафедра урології Національного медичного університету ім. О.О. Богомольця, м. Київ

Комбінована неантибактеріальна терапія пацієнтів із гострим неускладненим циститом: вігхід від стереотипів



О.Д. Нікітін

Інфекції сечових шляхів значно поширені в усьому світі. На бактеріальне ураження сечового тракту щороку страждають ≈150 млн людей [1]. Найчастішим проявом інфекції нижніх сечових шляхів (ІНСШ) є цистит. Результати дослідження СОНАР свідчать про те, що у віці до 18-20 років щонайменше 1 епізод гострого циститу розвивається у 20% дівчат [3]. На жаль, у 25-40% жінок після епізоду гострого циститу протягом року розвивається рецидив, а в половині з них мають місце понад 3 рецидиви на рік [4, 7]. Сучасні стандарти лікування ІНСШ найчастіше містять антибактеріальні препарати (≈25% від усіх протимікробних призначень за різними нозологіями). Це спричиняє зростання резистентності бактерій; ситуацію ускладнює часто нераціональне використання антибактеріальних препаратів. Окрім того, в умовах пандемії COVID-19 спостерігається лавиноподібне зростання застосування антибактеріальних засобів, унаслідок чого варто очікувати значного збільшення бактеріальної стійкості. Саме тому пріоритетне завдання – пошук альтернативних методів профілактики та лікування ІНСШ.

Діагноз гострого циститу встановлюється на підставі скарг пацієнтки. Для його уточнення проводиться загальний аналіз сечі, в ідеалі – аналіз сечі тест-смужками. Призначення лікування гострого циститу також можливе лише на підставі скарг пацієнтки (емпірична терапія) без отримання результатів аналізу сечі. Взяття сечі на посів (бактеріологічне дослідження) не є обов'язковим у пацієнток за неускладненого циститу. Посів сечі необхідний тільки в низці випадків, як-от вагітність, підозра на гострий пієлонефрит, затяжний перебіг циститу (>2 тиж), атипичний перебіг захворювання. За наявності в посіві сечі бактерій (>10³) можна мікробіологічно підтвердити діагноз гострого циститу. Доведено, що в 90% жінок після початку антибактеріальної терапії симптоми гострого циститу спостерігаються протягом 72 год. Препаратами першої лінії при гострому циститі є такі, що створюють високу концентрацію активної речовини в сечі та низьку – в крові, тобто ті, котрі діють переважно в сечових шляхах.

У сучасних посібниках можна знайти обмежені дані щодо використання неантибактеріальних методів лікування. Водночас на сьогодні накопичено значний досвід їхнього застосування. Основне завдання лікаря, який має справу з рецидивною ІНСШ, – максимально збільшити безрецидивний період. Досягнути цього можна впливом на ключові етапи патогенезу, як-от створення перешкоди для проникнення уропатогенів, порушення їхньої адгезії та розмноження, стимуляція імунної відповіді макроорганізму. Якщо пацієнтка з будь-яких причин демонструє небажання застосовувати антибіотики, допускається призначення протизапальних препаратів й анальгетиків для зменшення вираженості дизурії та дискомфорту в нижніх відділах живота [12].

Запалення сечового міхура, що з'являється внаслідок впливу бактерій, зумовлює проліферацію лімфоїдної тканини та інфільтрацію В-клітинами підслизової оболонки сечового міхура. Було виявлено, що в жінок із рецидивними

ІНСШ підвищуються рівні сироваткових цитокінів і факторів росту, що беруть участь у розвитку моноцитів та макрофагів. Окрім того, в першу добу після інфікування *E. coli* підвищується експресія мРНК циклооксигенази-2 (ЦОГ-2) до 50 разів [9, 11]. У подвійному сліпому рандомізованому клінічному дослідженні за участю 494 жінок із гострою неускладненою ІНСШ порівняли використання нестероїдного протизапального препарату (НПЗП) ібупрофен з антибактеріальним засобом широкого спектра дії фосфоміцином. До 28-го дня випробування потреба в антибактеріальній терапії була значно нижчою в групі ібупрофену (35 проти 100%; $p < 0,0001$). Окрім того, в 67% пацієнток тієї самої групи за весь період спостереження не відзначався рецидив ІНСШ [13]. Однак у разі лікування НПЗП збільшується ризик тяжкої запальної відповіді та ускладнень інфекції. Цікаво відзначити, що інгібітор ЦОГ-2 целекоксиб знижує множинну лікарську стійкість та підвищує чутливість бактерій до звичайних антибіотиків (ампіцилін, канаміцин, хлорамфенікол, ципрофлоксацин) [6]. З урахуванням цього факту НПЗП може застосовуватися при ускладнених ІНСШ, спричинених полірезистентними мікроорганізмами.

НПЗП – велика група різних за хімічною структурою препаратів, об'єднаних загальним механізмом фармакологічної дії: блокадою ферменту ЦОГ-2, зниженням синтезу простагландинів (ПГ) у вогнищі запалення або ушкодження тканини та здатністю чинити знеболювальну, протизапальну, жарознижувальну дію. НПЗП – один з основних інструментів терапії гострого та хронічного болю за широкого кола захворювань і патологічних станів. Використання НПЗП є невід'ємною частиною роботи терапевтів, ревматологів, неврологів, анестезіологів, хірургів, травматологів, гінекологів і представників інших медичних спеціальностей [2, 8].

НПЗП розподіляються на селективні (сНПЗП) і неселективні (нсНПЗП). Останні в терапевтичних дозах блокують не лише ЦОГ-2, а й ЦОГ-1, що відіграє

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 сНПЗП і нсНПЗП за ступенем негативного впливу на ШКТ.

Використання НПЗП при різних захворюваннях і патологічних станах може мати свої особливості. Це стосується тривалості застосування, доцільності комбінацій з іншими препаратами, оцінки ефективності лікування тощо. Однак підходи до призначення НПЗП (насамперед щодо раціонального вибору препарату з урахуванням необхідності профілактики можливих ускладнень) мають загальний характер і повинні відповідати основним положенням, наведеним у чинних рекомендаціях [4, 5].

Існує певний стереотип: парентеральне введення НПЗП має значні переваги порівняно з пероральним прийомом як за швидкістю настання ефекту, так і за вираженістю знеболення. Однак це уявлення спростовується багатьма клінічними дослідженнями, які доводять, що суттєвої різниці між різними формами НПЗП не виявлено.

Саме тому нашу увагу привернув вітчизняний препарат групи НПЗП Ремесулід® Рапід у вигляді саше, який містить 100 мг німесулід у перерахуванні на 100% суху речовину. Причина – зручність застосування в амбулаторних умовах.

Німесулід належить до групи НПЗП з анальгетичними та жарознижувальними властивостями; діє як інгібітор ферменту ЦОГ, яка бере участь у синтезі ПГ. Німесулід добре всмоктується при пероральному застосуванні. Після прийому разової дози 100 мг німесулід у максимальна концентрація в плазмі крові (3-4 мг/л) досягається в дорослих за 2-3 год. АUC дорівнює 20-35 мг/л/год. Не було встановлено жодної статистично достовірної різниці між цими показниками й аналогічними в разі застосування дози 100 мг німесулід у 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 парагідрокси-похідне, що також має фармакологічну активність. Час до появи цього метаболіту в крові є коротким (≈0,8 год), однак швидкість його утворення невелика та значно нижча за швидкість абсорбції німесулід. Гідроксинімесулід 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% виводяться в незміненому стані. Гідроксинімесулід (основний метаболіт) може бути виявлений тільки у вигляді глюкуроніду; ≈29% застосованої дози після біотрансформації виводяться з калом.

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 із порушеннями функції нирок не перевищувала таку в здорових добровольців. Значення AUC і $T_{1/2}$ beta (період напіввиведення, β-фаза) були на 50% вищими, але залишалися в межах кінетичних значень, що спостерігалися при застосуванні німесулід у здорових добровольців. Повторний прийом лікарського засобу не спричиняв його накопичення в організмі.

Крім НПЗП, пацієнтки приймали препарат рослинного походження Уронефрон®. Чому саме таким фітопрепаратом ми вирішили доповнити курс лікування хворих?

Одне із завдань фітотерапії полягає у поліпшенні механізму самоочищення сечових шляхів через стимуляцію

діурезу. Сам акт сечовипускання є природним механізмом захисту від інвазії збудників сечової інфекції, тому збільшення діурезу – обов'язковий захід для її успішного лікування. Рослинні діуретики більше впливають на водний діурез (акварез), ніж на діурез як такий, за рахунок збільшення ниркового кровотоку чи участі в осмотичних процесах. Дієвими речовинами, відповідальними за акваретичний ефект рослинних препаратів, зазвичай є ефірні олії, флавоноїди, сапоніни, похідні ксантину та глікозиди [10].

Хоча для лікування інфекцій сечових шляхів в арсеналі уролога наявні високоефективні медикаменти (антибіотики, уроантисептики), існує потреба у рослинних лікарських препаратах зі значною ефективністю. Фітопрепарати демонструють особливу цінність насамперед при лікуванні хронічних захворювань, коли необхідна тривала терапія. Не в останню чергу це пов'язано також із тим, що багато хворих бажають отримувати м'яке та природне лікування.

Одним із сучасних ефективних рослинних засобів для лікування інфекцій сечових шляхів є Уронефрон® – комбінований препарат вітчизняного виробництва, який має протизапальну, сечогінну, спазмолітичну, антимікробну дію. Сечогінна дія зумовлена похідними флавону, інозитом, сапонінами та силікатами. Препарат запобігає кристалізації мінеральних компонентів у сечовивідних шляхах, сприятливо впливає на збереження рівноваги між колоїдами та кристалоїдами сечі. Сапоніни зменшують поверхневий натяг, утворюють захисні колоїди й емульгують патогенні компоненти сечі, запобігають утворенню піску та каменів у нирках.

Лущиння цибулі ріпчастої містить ефірну олію (до 0,15%), вітамін С, рибофлавін, тіамін, каротиноїди, фітинову, лимонну та яблучну кислоти, цукор (глюкозу, фруктозу, сахарозу), флавоноїди, сполуки калію, заліза, марганцю, цинку і кобальту; має протизапальну дію. В кореневищі пирію повзучого наявні полісахариди, цукор, спирти, глікозиди, вітаміни, ефірні та жирні олії, органічні кислоти. Основна дія – діуретична, регулювання обміну речовин. Листя берези збагачене ефірними оліями, сапонінами, дубильними речовинами, смолами, аскорбіновою та нікотиновою кислотами. Дія – діуретична, жовчогінна, спазмолітична, протизапальна. В насінні пажитника є тригонелін, нікотинова кислота, рутин, стероїдні сапоніни та фітостерини, флавоноїди, ефірні олії. Переважна дія – протизапальна, загальнозміцнювальна, ранозагоювальна. Корінь петрушки кучерявої містить апон, міристицин, флавоноїди. Головна дія – діуретична, протизапальна, літотична. В траві золотушника звичайного наявні флавоноїди: кемпферол, кверцетин, а також їхні глікозиди – астрагалін, рутин. Дія – діуретична, антибактеріальна, протизапальна. Хвощ польовий має флавоноїди: похідні апігеніну, лютеоліну, кемпферолу, кверцетину, також містить фенолкарбонові кислоти, дубильні речовини, сапоніни. Переважна дія – діуретична, протизапальна, літотична, дезінтоксикаційна. В траві горця птишиного – флавоноїди, фенолокислоти, каротин, аскорбінова

кислота, дубильні речовини. Дія – діуретична, кровозупинна. Любисток лікарський – надземна маса та корені любистку містять ефірну олію (у свіжих коренях – 0,1-0,2%, в сухих – 0,6-1,0%), органічні кислоти, мінеральні речовини, смоли, крохмаль. До складу ефірної олії входять терпінеол, цинеол, оцтова, ізовалеріанова та бензойна кислоти. Основна дія – сечогінна, протизапальна.

Компоненти, що входять до складу Уронефрону, чинять комплексну активність, яка виявляється в протизапальній дії та усуненні спазму сечовивідних шляхів; мають сечогінний, вазодилатативний та антимікробний ефекти.

Отже, стає зрозумілим інтерес до препарату Уронефрон® з точки зору його застосування в жінок із гострим циститом. Використання Уронефрону в таких пацієнток є цілком виправданим, що обумовлено механізмом його дії та безпечністю.

Чи є сенс в одночасному використанні НПЗП і препарату рослинного походження в хворих із гострим неускладненим циститом? Не секрет, що переважна більшість жінок за появи ознак циститу віддає перевагу саме препаратам неантибактеріальної дії.

Отже, мета нашого дослідження – використання комбінації НПЗП Ремесулід® Рапід і препарату рослинного походження

Уронефрон® у 30 пацієнток із гострим неускладненим циститом.

➔ **Критерії залучення до випробування:**

✓ підтверджений діагноз гострого неускладненого циститу;

✓ відсутність протипоказань до призначення НПЗП.

Оцінка ефективності лікування проводилася через 10 днів після його початку.

Вираженість побічних ефектів методів знеболення та медикаментів оцінювалася в балах за такою шкалою:

Продовження на стор. 32.

УРОНЕФРОН

Для лікування циститу¹



1 табл. 3 р/д¹

- ✓ Протизапальна дія¹
- ✓ Спазмолітична дія¹
- ✓ Антимікробна дія¹
- ✓ Сечогінна дія¹

Показаний для лікування у комплексній терапії інфекційних і запальних захворювань сечовидільної системи¹

1 - Інструкція для медичного застосування лікарського засобу Уронефрон таблетки. Реклама лікарського засобу. Інформаційний матеріал для розміщення у спеціалізованих виданнях, призначених для медичних установ та лікарів, а також для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики. Р.П. № UA/14570/01/01, наказ МОЗ України від «11» серпня 2020 р. № 1843. Зміни внесено Наказом МОЗ України 02.06.2021 № 1081. Виробник: АТ «Фармак», 04080, м. Київ, вул. Кирилівська, 63. тел.: +38 (044) 496-87-87/e-mail: info@farmak.ua/web-call: www.farmak.ua/UKR/ПРОМО/12/2022/УРО/ДМ/001

ДЛЯ ПАЦІЄНТІВ, ЯКІ ПОТРЕБУЮТЬ УРГЕНТНОГО ЗНЕБОЛЕННЯ³

Ремесулід® Рапід

Nimesulide

Rapid значить швидко*

ГРАНУЛЬОВАНИЙ ПОРОШОК ВІД БОЛЮ

- Селективний інгібітор, пригнічує активність ЦОГ-2¹
- Попереджає пошкодження хрящової тканини шляхом інгібування синтезу металопротеїназ¹
- Пригнічує гіперпродукцію протизапальних цитокінів (інтерлейкін-6, ФНП-а)¹
- Нема кумулятивного ефекту, не накопичується в організмі при повторному прийомі²



1. Катериначук І.Л., Яркола Т.І. Гострий і хронічний суглобовий біль: оптимізація терапії нестероїдними протизапальними засобами в загальнолікарській практиці. Практикуючий лікар. - 2014. - № 1. 2. Інструкція для медичного застосування лікарського засобу Ремесулід Рапід З. О.Д. Нікілі, д.м.н., професор, Ефективне купування рецидивуючої ниркової коліки при консервативному лікуванні уропатією в амбулаторних умовах. Медична газета «Здоров'я України 21 сторіччя» № 16 (509), 2021 р. * - uk.englishlib.org/dictionary/en-uk/rapid.html
Реклама лікарського засобу. Інформація призначена виключно для медичних установ та лікарів, а також для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики Р.П. № UA/17626/01/01 Наказ МОЗ № 673 від 22.04.2022. Виробник: АТ «Фармак», 04080, м. Київ, вул. Кирилівська, 63. тел.: +38 (044) 496-87-87/e-mail: info@farmak.ua/web-call: www.farmak.ua/UKR/ПРОМО/12/2022/РЕМ_Р/ДМ/001

Комбінована неантибактеріальна терапія пацієнтів із гострим неускладненим циститом: вігхїг віг стереотипів

Продовження. Початок на стор. 30.

0 – немає побічних ефектів, 1 – побічні ефекти виражені слабо, 2 – виражені помірно, 3 – виражені сильно (загострення виразкової хвороби, шлунково-кишкова кровотеча, гастралгія, підвищення артеріального тиску, ішемічний інсульт, нудота чи блювання, алергічна реакція).

Матеріали та методи

30 хворим основної групи (ОГ) призначали Уронефрон® по 1 таблетці 3 р/день протягом 10 днів і Ремесулід® Рапід по 1 саше 2 р/день упродовж 3 днів. 30 пацієнток групи порівняння (ГП) отримували антибактеріальну терапію у вигляді одноразового прийому 3 г фосфоміцину трометамолу *per os*. Оцінка ефективності лікування та побічних дій проводилася після його завершення в ОГ.

Середній вік хворих ОГ варіював від 19 до 47 років (в середньому – 33,2±7), ГП – від 18 до 45 років (в середньому – 31,9±8).

Результати дослідження

До початку лікування пацієнтки скаржилися на часте та болісне сечовипускання – 28 хворих ОГ (93,3%) та 29 – ГП (96,7%). У всіх хворих ОГ і ГП спостерігалася лейкоцитурія. Термінальна гематурія виявлялася в 19 хворих (63,3%) ОГ і 17 (56,7%) – ГП (табл. 1). Відповідно до рекомендацій Європейської асоціації урологів, бактеріологічне дослідження сечі не проводилося.

Повний курс лікування завершили 25 хворих ОГ (83,3%); 4 пацієнткам (13,3%) у зв'язку з неефективністю терапії було призначено антибіотик (цефіксим 400 мг 1 р/день протягом 3 днів); 1 хворій довелося відмінити НПЗП через 2 дні лікування через побічну реакцію, але потреби в призначенні антибіотика не виникло, в подальшому лікування продовжувалося лише Уронефроном.

У ГП програму дослідження було завершено у 27 хворих (90%); 3 пацієнткам у зв'язку з неефективністю терапії призначили цефіксим 400 мг 1 р/добу протягом 5 днів.

Отже, заплановане дослідження завершили 25 пацієнток ОГ (83,3%) і 27 (90%) ГП. Проміжну оцінку ефективності лікування проводили через 5 днів після його початку.

Позитивний ефект лікування спостерігали 26 хворих (86,7%) ОГ, які відзначили зменшення дизурії; 4 пацієнткам (13,3%) у зв'язку зі збереженням дизурічних явищ і гематурії призначили антибактеріальну терапію; ці хворі припинили участь у випробуванні.

У ГП скарги зберігалися в 3 хворих (10%), яким антибактеріальну терапію було змінено; вони також вибули із дослідження.

Що стосується лейкоцитурії, варто зазначити, що вона на проміжному

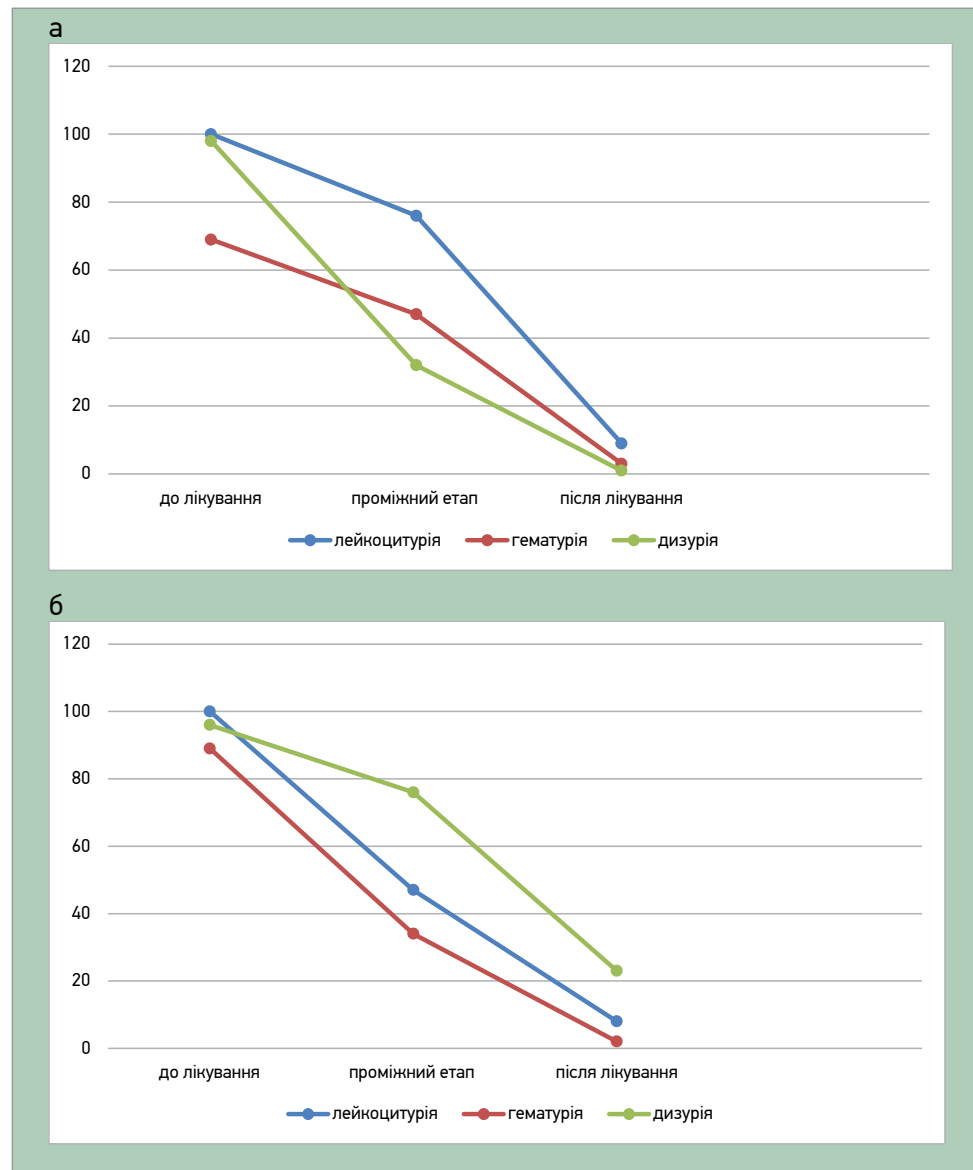


Рис. Динаміка лейкоцитурії, гематурії та дизурії у пацієнтів із гострим неускладненим циститом в основній групі (а) та в групі порівняння (б)

Симптом	Основна група, кількість	Основна група, %	Група порівняння, кількість	Група порівняння, %
Дизурія	28	93,3	29	96,7
Лейкоцитурія	30	100	30	100
Гематурія	19	63,3	17	56,7

Оцінка якості терапії	Основна група		Група порівняння	
	n	%	n	%
Відмінно	19	63,3	17	56,7
Добре	9	30,0	11	36,7
Задовільно	2	6,7	1	3,3
Незадовільно	0	0	1	3,3

етапі зберігалася в 13 (52%) хворих ОГ і в 9 (33,3%) учасниць ГП. Термінальна гематурія відзначалася в 3 пацієнток (12%) ОГ і 4 (14,8%) хворих ГП.

Після завершення лікування одужання мало місце у 23 хворих ОГ (88,5%) і 25 (92,6%) ГП; лейкоцитурія припинилася в 24 пацієнток ОГ (92,3%) і в 25 (92,6%) жінок з ГП, дизурія – у 25 хворих (96,5%) ОГ і в 25 (92,6%) включених у ГП. Три учасниці ОГ (11,5%), які не вважали себе такими, що одужали, продовжили прийом

Уронефрону ще на 5 днів. Дві пацієнтки ГП (7,4%), у яких все ще спостерігалися лейкоцитурія і дизурія, продовжили антибактеріальну терапію до повного одужання (рис. 1, 2).

Виразеність побічних ефектів в ОГ хворих склала 0,8±0,04 бала, в ГП – 0,7±0,04 бала (p>0,05) на 1-й день лікування; 0,7±0,02 бала в ОГ та 0,5±0,04 бала в ГП на 5-ту добу; 0,6±0,02 бала в ОГ і 0,5±0,04 бала в ГП на 10-ту добу.

Цікавим є те, що за дотримання правил прийому препарату Ремесулід® Рапід

побічні дії виникають украй рідко та зазвичай проявляються у вигляді диспепсії – у 4% хворих. До речі, диспепсія легко нівелюється прийомом 100 мл лужної мінеральної води. Алергічних реакцій, тяжких ускладнень у вигляді кровотечі, гастро- й ентеропатій, гострих кардіоваскулярних порушень, нефротоксичної дії взагалі не спостерігалось.

При дослідженні результатів суб'єктивної оцінки якості проведеного лікування в ОГ 17 (56,7%) хворих відзначили як «добре», 9 (30%) – «відмінно», 4 (13,3%) – «задовільно», 0 – «незадовільно». В ГП 19 (63,3%) пацієнток відзначили оцінкою «добре», 9 (30%) – «задовільно». На 2-гу добу: 15 (50,0%) учасниць ОГ – оцінкою «відмінно» та 17 (56,7%) – «добре», в ГП 9 хворих (30,0%) – «добре», 13 (43,3%) – «задовільно» і 6 (20%) – «незадовільно». На 3-тю добу якість лікування в ОГ на «відмінно» оцінили 19 (63,3%) хворих, «добре» – 9 (30%), в ГП 17 (56,7%) – «відмінно», 11 (36,7%) – «добре», 1 (3,3%) – «незадовільно» (табл. 2).

Отже, результати проведеного лікування в обох групах можна вважати зіставними: після завершення дослідження позитивний результат отримано у 88,5% пацієнток ОГ і 92,6% ГП, що свідчить про можливість використання комбінації НПЗП Ремесулід® Рапід і препарату рослинного походження Уронефрон® у хворих на гострий неускладнений цистит.

Висновки

- 1 Застосування комбінованої терапії НПЗП Ремесулід® Рапід і препаратом рослинного походження Уронефрон® в пацієнток із гострим неускладненим циститом продемонструвало свою ефективність у 88,5% хворих; на нашу думку, це обумовлено поєднанням протизапальної активності НПЗП Ремесулід® Рапід і комплексною дією рослинного препарату Уронефрон®, що має уроантисептичний та акваретичний ефекти.
- 2 Поряд із позитивним клінічним ефектом застосування запропонованої терапії спричинило регресію запального процесу в сечовому міхурі, що проявлялося купіруванням лейкоцитурії у 92,3% хворих.
- 3 Аналіз побічних дій комбінованої терапії продемонстрував безпечність її призначення: побічних ефектів не зареєстровано в 96% пацієнток.
- 4 Отримані результати застосування комбінації НПЗП Ремесулід® Рапід і препарату рослинного походження Уронефрон® обґрунтовують доцільність її використання в лікуванні пацієнток із гострим неускладненим циститом, які віддають перевагу неантибактеріальній терапії.

Список літератури знаходиться в редакції.