## Результаты проведения наблюдательной неинтервенционной программы

Открытое проспективное инициативное научное исследование клинической оценки эффективности и безопасности применения Нифуратела-СЗ 200 мг по 1-2 таблетки 3 раза/сут в течение 7-14 дней во время обострений рецидивирующего цистита.

|  |  |
| --- | --- |
| Номер протокола: |  Nifur\_SZ |
| Версия протокола: | 1.0 |
| Дата протокола: | 15.01.2021 |
| Исследуемый препарат –  | Нифурател-СЗ 200 мг |
| Спонсор исследования | Инициативное исследование |
| Организатор исследования | д.м.н. Спивак Леонид Григорьевич |

**Центр, где проводилось исследование:**

* Семейная поликлиника №4, Московская область, г. Королев, мкр. Болшево, ул. Станционная 33, 8 495 510 57 30

# СИНОПСИС ПРОГРАММЫ

Цель: исследование оценки клинической эффективности и безопасности Нифуратела-СЗ в терапии и рецидивирующего цистита.

* - описать и оценить изменение длительности безрецидивного течения рецидивирующего цистита
* Оценить эффективность курсового лечения Нифуратела-СЗ в терапии и рецидивирующего цистита

**Критерием эффективности** при лечении обострения цистита будет являться показатель лейкоцитурии и бактериурии в моче и скорость устранения симптоматики.

**Критерием эффективности** в отношении профилактики рецидивов будет являться количество рецидивов за время наблюдения (follow-up), а также время наступления первого рецидива после профилактического приема.

* Оценить **безопасность** курсового лечения Нифуратела-СЗ в терапии и рецидивирующего цистита

Скрининг – 1 день

Терапия проводится в течении 1-2 недель

Период наблюдения после завершения терапии 12 недель

Максимальная длительность участия пациента в исследовании составит

14 недель

КРИТЕРИИ ЭФФЕКТИВНОСТИ

Первичный

1. Длительность безрецидивного периода

Вторичные

1. Число пациенток без лейкоцитоурии 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).

|  |  |
| --- | --- |
| **Популяция исследования** | В исследование будут включены пациентки в возрасте от 18 до 60 лет включительно, с инфекцией нижних мочевыводящих путей (рецидивирующая инфекция нижних мочевыводящих путей) (N30.0; N30.2; N30.9), которым показано лечение в амбулаторных условиях. В исследование планируется включить 60 пациенток |
| **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:**Не способны к деторождению** (т.е., физиологически не могут забеременеть, включая женщин в постменопаузе или после хирургической стерилизации) или **способны к деторождению**, но во время визита скрининга и визита рандомизации тест на беременность отрицательный, и пациентка согласна постоянно и правильно использовать один из приемлемых методов контрацепции (т.е., 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) 3 эпизода неосложненной инфекции нижних мочевых путей в течение последних 12 месяцев или 2 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 скрининга.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: |

1 Диагностическими 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.

|  |  |
| --- | --- |
|  | − наличие постоянного катетера или стента (уретрального, мочеточникового, почечного) или периодическая катетеризация мочевого пузыря;− объем остаточной мочи >100 мл;− обструктивная уропатология любой этиологии (включая нейрогенный мочевой пузырь, МКБ, опухоли);− пузырно-мочеточниковый рефлюкс или другиефункциональные нарушения;− реконструктивные операции на МВП с использованием сегмента подвздошной кишки или созданием кондуита;− химические или лучевые поражения уроэпителия;− пери- и послеоперационные инфекции нижних МВП;− почечная недостаточность;− трансплантация почек;− сахарный диабет;− иммунодефицитные заболевания.8. Беременность, кормление грудью.9. Повышенная чувствительность нифурателу в анамнезе.10. Заболевания центральной нервной системы: 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 налюбом этапе его проведения.2. Решение исследователя, что продолжение участия висследовании противоречит интересам пациентки.3. Появление критериев невключения. |

|  |  |
| --- | --- |
|  | 4. Для пациенток с рецидивирующей инфекцией нижних мочевыводящих путей: бактериурия <103 КОЕ/мл по данным бактериологического исследования мочи, проведенного на скрининге.5. Неэффективность повторного курса антибактериальнойтерапии.6. Неэффективность одного курса антибактериальной терапии рецидива инфекции.7. Необходимость или проведение дополнительного лечения, которое запрещено условиями настоящего протокола; 8. Прекращение исследования исследователем илирегуляторными органами. |
| **Критерии** | 1. Возникновение серьезных нежелательных реакций. |
| **прекращения** |  |
| **терапии** |  |
| **Основные параметры безопасности** | Регистрация нежелательных явлений будет проводиться с момента включения в исследование и до завершения исследования у всех пациенток на основании жалоб, физикального обследования, измерения жизненно-важных показателей (АД, ЧСС, ЧД, аксиллярная температура), анализа результатов лабораторных и инструментальных исследований.Критерии безопасности:1. Частота возникновения нежелательных явлений.2. Частота возникновения нежелательных явлений, связанных сисследуемой БАД к пище по оценке врача-исследователя.3. Частота возникновения нежелательных явлений, приведших к |
|  |
|  |
|  |
|  |
|  |
|  |
|  |
|  |
|  | преждевременной отмене нифуратела СЗ |
|  |  |

## Таблица 1. График визитов и процедур

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

**РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.**

Количество пациенток, включенных в программу и завершивших исследование.

60 пациентов 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.

Структура уропатогенов, выявленных у пациенток на скрининге (таб. 2, диаг. 1)

|  |
| --- |
| Таб. 2. Структура патогенов |
| патоген | кол-во пациенток | процентпациенток |
| Escherichia coli | 40 | 75,5 |
| Klebsiella pneumoniae | 6 | 11,3 |
| Proteus mirabilis | 6 | 11,3 |
| Enterobacter cloacae | 1 | 1,9 |

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

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 пациенток (88,7%) не возникло рецидива (диаг. 2). Через два месяца рецидив возник у 3 пациенток, и у стольких же – через 3 месяца (по 5,7%).

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

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

Следует так же отметить, что в виду 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 3 раза/сут в течение 7-14 дней. В исследовании

28 пациенток принимало Нифурател СЗ по 2 таб 3 раза/сут в течение 7 дней, 13 пациенток принимало Нифурател СЗ по 2 таб 3 раза/сут в течение 14 дней, 7 пациенток принимало Нифурател СЗ по 1 таб 3 раза/сут в течение 7 дней,

5 пациенток принимало Нифурател СЗ по 1 таб 3 раза/сут в течение 14 дней.

Следует отметить, что рецидивы возникли у 4 пациенток, принимавших Нифурател СЗ по 1 таб 3 раза/сут в течение 7 дней, и у 3, принимавших Нифурател СЗ по 2 таб 3 раза/сут в течение 7 дней.

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

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

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 – 2 ациентки,

диарея – 1 пациентка. Аллергических реакций не было.

Резюмируя результаты исследования, следует отметить эффективность и хорошую переносимость Нифуратела-СЗ для лечения РИНМП.