## 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 другие  функциональные 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 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 <103 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. |
| **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 с  исследуемой 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 | процент  пациенток |
| 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.