

ЦИСТО-АУРИН®

Екстракт ЗОЛОТАРНИКА 300 мг



Натуральний **СОЮЗНИК** антибіотика
в лікуванні **ЦИСТИТУ**

ГОСТРИЙ ЦИСТИТ

ПОКРАЩУЄ
стан протягом
перших днів лікування¹

ХРОНІЧНИЙ ЦИСТИТ

ЗМЕНШУЄ
- частоту рецидивів
- рівень бактеріурії¹

САНАЦІЯ сечових шляхів

ОЧИЩУЄ
сечу від епітелію
та лейкоцитів

ПІЄЛОНЕФРИТ

по 1 таблетці 4 рази на добу

5 днів або **8 тиж** і довше —
при гострому
циститі при пієлонефриті
та хронічних станах

- **БІЛЬ** тамує
- **СПАЗМ** знімає
- **ЗАПАЛЕННЯ** усуває
- **АНТИБАКТЕРІАЛЬНУ** дію чинить

Escherichia coli, Enterococcus faecalis, Staphylococcus aureus та ін.



esparma
esparma.com.ua

Інформація для медичників та фармацевтичних працівників. Склад: 1 таблетка містить екстракту трави золотарника звичайного 300 мг. Заявник: Еспарма ГмбХ, Німеччина. Виробник: Фарма Вернігероде ГмбХ, Німеччина. РП. № UA/13325/01/01. Показання: Санація сечовивідних шляхів при інфекційних та запальних процесах у складі комплексної терапії (цистит, пієлонефрит та інші), при сечокам'яній хворобі та за наявності піску у нирках; профілактика утворення каменів та піску у нирках. Протипоказання. Підвищена чутливість до золотарника звичайного або до інших складових лікарського засобу. Не рекомендується застосовувати при набряках, обумовлених серцевою або нирковою недостатністю. Спосіб застосування та дози: Дорослим і дітям віком від 12 років по 1 таблетці 4-5 разів на добу. Побічні ефекти: Рідко спостерігалися алергічні реакції та ін. Повна інформація міститься в інструкції для медичного застосування. 1. Behandlung unkomplizierter Harnwegsinfektionen und der Reizblase in der Praxis / Schakau D., von Wallenberg Pachaly W. // Naturamed. - 2001. - №4. - P. 29-36. Представництво Еспарма ГмбХ в Україні: вул. Р. Окіпної, 117, м. Київ.

Аналіз ефективності комбінованої пролонгованої метафілактики рекурентних інфекцій сечової системи у жінок

Проведено порівняльне проспективне рандомізоване дослідження безпеки, клініко-лабораторної ефективності, а також впливу на якість життя комплексної терапії рекурентних інфекцій сечової системи (РІСШ) препаратами Еспа-фоцин® і Цисто-аурин® у різних режимах у 110 хворих. Об'єктивні дані, отримані в результаті лікування, свідчать про достовірне зменшення кількості рецидивів РІСШ протягом 6 міс лікування у хворих обох клінічних груп, а також протягом проспективного 6-місячного періоду після скасування призначеного лікування. Аналіз результатів дослідження підтверджує, що комбіноване застосування зазначених препаратів є високоефективним методом довготривалої профілактики РІСШ. Інтерпретація отриманих даних значно оптимізує результати підходів до тривалого протирецидивного лікування пацієнок із РІСШ, покращує ефективність усунення клінічних та лабораторних симптомів та якість життя хворих цієї категорії.

Ключові слова: інфекції сечовивідних шляхів, рецидивуючий цистит, метафілактика, профілактика, протимікробна терапія, екстракт золотарника звичайного, фосфоміцин.

Актуальність проблеми

Рекурентні, або такі, що часто рецидивують, інфекції сечової системи (РІСШ) є поширеною хронічною патологією, властивою переважно жінкам репродуктивного та постменопаузального віку. Згідно з нозологічною характеристикою Європейської урологічної асоціації (European Association of Urology — EAU), РІСШ визначають як ≥ 3 епізодів загострень неускладнених інфекцій сечової системи за рік або ≥ 2 за пів року (Dason Sh. et al., 2011; Grimes C.L., Lukacz E.S., 2011; Ejrnæs K., 2011; Glover M. et al., 2014; Grabe M. et al., 2015). Згідно з сучасними даними, поширеність захворювання становить 11–14%, при цьому середня кількість рецидивів в європейській популяції жінок фертильного віку із РІСШ становить 5,6 на рік (Albert X. et al., 2004; Foxman B., 2014). РІСШ — фінансово затратна проблема зі значним впливом на спосіб життя і соціальну активність хворих, що визначається суттєвим зниженням якості життя, пов'язаного зі здоров'ям, а також соціально-дезадаптивними змінами особистості (Dason Sh. et al., 2011; Glover M. et al., 2014; Foxman B., 2014). Численні рецидиви циститу і пієлонефриту визначають формування адаптивної копінг-поведінки, а також зниження самооцінки, дезадаптацію та соціальну ізоляцію.

Значна поширеність РІСШ, відсутність дієвих стратегій профілактики і метафілактики, значні економічні витрати і соціальні аспекти, пов'язані з цією патологією, визначають пріоритетність і високу актуальність проблеми (Albert X. et al., 2004; The Scientific Foundation for Herbal Medicinal Products, 2018).

Феноменологічно РІСШ, на відміну від спорадичної інфекційно-запальної патології сечової системи, характеризується особливими проявами клініки і динаміки перебігу, а також унікальним патогенезом, який пов'язаний із бактеріальною колонізацією шарів уротелію і накопиченням внутрішньоклітинних спільнот уропатогенів у клітинах організму-господаря (Albert X. et al., 2004; Foxman B. et al., 2000). РІСШ характеризуються формуванням «тихих» мікробних резервуарів (quiescent intracellular reservoir — QIR) інвазивних штамів *Escherichia coli* (*E. coli*) в субепітеліальному шарі стінки сечового міхура, обмеження активності поліморфноядерних нейтрофілів і редукцією ланок гуморального і локального клітинного імунітету, формуванням біоплівки і клітин-персистерів, а також інтраепітеліальною кумуляцією латентних форм резистентних уропатогенів (Dwyer P.L., O'Reilly M., 2002; The Scientific Foundation for Herbal Medicinal Products, 2018).

Існуюча парадигма актуальної стратегії лікування РІСШ — антибіотикотерапія і антибіотикопрофілактика. Ключові ланки її успішного проведення — вибір антимікробних засобів, показники їх доступності, переносимості та ефективності (Dwyer P.L., O'Reilly M., 2002; Albert X. et al., 2004; Dason Sh. et al., 2011; Ejrnæs K., 2011).

Значна рекомендована тривалість пролонгованої антимікробної профілактики, що диктується клінічною формою досліджуваної патології, визначає арсенал застосовуваних медикаментозних засобів. До останнього часу для цього частіше застосовували нітрофурані, сульфаметоксазол/триметоприм і в окремих випадках — цефалоспоринолі та фторхінололі (Foxman B. et al., 2000; Foxman B., 2014). Негативними сторонами такої стратегії профілактики були загальна селекція полірезистентних штамів уропатогенів, локальна і системна імуносупресія, прояви грибкових ускладнень, інтестиційного і генітального дисбіозу і дисбактеріозу (Griebling T.L., 2005; Schappert S.M., Rechtsteiner E.A., 2011; van der Starre W.E. et al., 2011; Flores-Mireles A.L. et al., 2015). Сьогодні як основний засіб тривалої антибіотикопрофілактики в міжрецидивний період у хворих на РІСШ, на нашу думку, все більшого значення набуває антибіотик фосфоміцин, позбавлений вищезазначених небажаних властивостей. Застосування фосфоміцину при хронічних станах характеризується достовірною клінічною та лабораторною ефективністю. Відсутність взаємодії з іншими препаратами і практична відсутність резистентності збудників, що підтверджено результатами багатьох клінічних досліджень, дозволили включити фосфоміцин в діючі настанови з лікування РІСШ в США, Канаді та країнах Європи.

Водночас рекомендації урологічних асоціацій визначають доцільність неантибактеріальних підходів до лікування та профілактики РІСШ (Dason Sh. et al., 2011; Grabe M. et al., 2015). Акцент на неантибактеріальній профілактиці, що диктується сучасними настановами з ведення хворих на РІСШ, підкреслює пріоритетний вибір якісно інших терапевтичних ініціатив: рослинних препаратів, лізатів бактеріальних штамів уропатогенів родини *Enterobacteriaceae*, поведінкової терапії та посткоїтальної профілактики, використання бактеріофагів. Донедавна такий підхід відрізняв, незважаючи на доказову базу безпеки прийому і хорошу переносимість у цілому, досить обмежену результативність порівняно з пролонгованою антибіотикопрофілактикою. Це обмежувало можливість його широкого клінічного застосування (Dwyer P.L., O'Reilly M., 2002; Griebling T.L., 2005; van der Starre W.E. et al., 2011).

Пошук шляхів якісної оптимізації діючих підходів до ведення хворих цієї категорії, золоті середини, *punctum aequilibrum* збалансованої тактики лікування РІСШ — актуальна і до останнього часу не вирішена в повному обсязі проблема сучасної урології (Griebling T.L., 2005). Однак є багато ознак того, що ця ситуація може бути істотно поліпшена з появою нещодавніх численних досліджень препарату золотарника звичайного у високих дозах (не менше 300 мг). На сучасному етапі прикладом оптимального балансу ефективного і безпечного довгострокового ведення пацієнтів

із часто рецидивуючим перебігом захворювання може послужити стратегія комбінованого пульсового прийому бактерицидного уроселективного антибіотика 1–2 рази на місяць в комбінації з препаратом рослинного походження з доведеною ефективністю. Такий режим має потенціал, як посилення ефективності та збільшення тривалості антибактеріальної активності за рахунок ампліфікації протимікробної активності режиму «бактерицид + бактериостатик», так і потенціювання, мобілізації адаптогенних та імунomodulatory властивостей організму, цитокиндетермінованої індукції медіаторів запалення, протинабрякового і акваретичного ефекту і в результаті — зниження курсової дози антибіотика і збільшення безпеки прийому пролонгованої антибіотикопрофілактики.

Мета дослідження — поліпшення результатів лікування, підвищення його безпеки, а також поліпшення якості життя хворих із часто рецидивуючими інфекціями сечової системи за допомогою порівняльного дослідження пролонгованого інтермітуючого прийому комбінації препаратів фосфоміцину трометамолу — Еспа-фоцин® і стандартизованого препарату екстракту золотарника звичайного (*Solidago virgaurea*) Цисто-аурин®.

Об'єкт і методи дослідження

На базі Урологічної клініки Одеського національного медичного університету, Міської клінічної лікарні № 10 міста Одеса, Медичного центру «Нові медичні технології» та «Сіместа» проведено порівняльне відкрите проспективне контрольоване дослідження ефективності та переносимості комбінованого застосування оригінального препарату золотарника звичайного Цисто-аурин® і препарату фосфоміцину трометамолу Еспа-фоцин® виробництва фармацевтичної компанії «esparma» (Німеччина). Цисто-аурин® — це сухий екстракт трави золотарника звичайного (European Medicines Agency, 2008; Kołodziej B., Kowalski K., 2011), 1 таблетка якого містить 300 мг цього екстракту. Еспа-фоцин® — це порошок для орального розчину, 1 пакет якого містить 3 г фосфоміцину трометамолу.

У дослідження включено 110 пацієнтів із хронічним рекурентним циститом (середній вік — 43,3±4,84 року).

Критерії включення у дослідження: характерні клінічні прояви патології, наявність ≥3 епізодів загострення циститу протягом року (Bonkat G. et al., 2019), відсутність тяжкої супутньої патології, показник за шкалою ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) ≤1.

У дослідження не включали хворих із вираженою серцево-судинною і нирковою недостатністю, цукровим діабетом та будь-якою іншою тяжкою супутньою патологією, а також пацієнтів у період вагітності й годування грудьми, з вираженим генітальним пролапсом і обсягом залишкової сечі >100 мл.

Після отримання інформованої згоди хворих рандомізували на три статистично однорідні за віком і спектром основних клінічних проявів групи: дві основні клінічні групи — А (n=40) та В (n=40) — та групу порівняння — С (n=30) (табл. 1). Обстеження та лікування проводили в амбулаторних умовах.

При включенні у дослідження пацієнтам проводили збір анамнезу та оцінку симптомів, заповнення 3-добового щоденника сечовипускань, фізикальне дослідження з оглядом зовнішніх статевих органів, загальні аналізи крові та сечі, біохімічне дослідження крові (глюкоза, сечовина, креатинін, функціональні проби печінки), ультразвукове дослідження органів сечостатевої системи, а також заповнення стандартизованих шкал оцінки якості життя, пов'язаного зі здоров'ям, — опитувальника якості життя SF-36 і Шкали оцінки симптомів гострого циститу (Urinary Tract Infection Symptom Assessment — UTISA) (Clayson D. et al., 2005). Бактеріологічне дослідження чистої середньої порції сечоміхурової сечі з посівом на штучні поживні середовища, виділенням чистої культури збудника, її кількісною оцінкою в КУО/мл і вивченням чутливості уропатогенів до антибактеріальних засобів проводили кожні 3 міс.

У період клінічного рецидиву РІСШ пацієнтки відзначали типові скарги на прискорені, хворобливі мікції малими порціями, ургентні позиви на сечовипускання, тулий надлобковий біль поза актом сечовипускання, помутніння сечі. На етапі включення у дослідження за даними культурального аналізу у хворих визначено лабораторні прояви бактеріурії різного ступеня.

У ході лікування пацієнтам усіх груп застосовували стандартну стратегію поведінкової терапії та посткоїтальної профілактики. Пацієнтки групи А додатково отримували препарат фосфоміцину

Таблиця 1. Характеристика досліджуваних груп до початку лікування

Показник	Група			
	А (n=40)	В (n=40)	С (n=30)	
Вік, років	42,0±4,74	44,42±4,72	42,84±5,53	
Кількість рецидивів циститу протягом останніх 12 міс, n	6,0±1,0	6,2±0,8	5,83±0,76	
Дані	<i>E. coli</i>	43,3	42,5	36,7
культурально-го дослідження сечі, %	<i>Proteus spp.</i>	10,0	12,5	13,8
	<i>Klebsiella spp.</i>	23,3	20,0	20,0
	<i>Candida spp.</i>	23,3	27,5	26,7
	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	13,3	12,5	10,0
	<i>Staphylococcus epidermidis</i>	16,7	20,0	16,7
Наявність моноінфекції у бактеріальному посіві	26,7	22,5	33,3	

трометамолу Еспа-фоцин® в дозі 3 г на ½ склянки холодної води в 1-й та 15-й день місяця одноразово натще та Цисто-аурин® — по 1 таблетці 4 рази на добу з 1-го по 15-те число щомісяця. Пацієнтки групи В застосовували препарат Еспа-фоцин® в дозі 3 г на ½ склянки холодної води в 1-й день місяця одноразово натще і препарат Цисто-аурин® — по 1 таблетці 4 рази на добу з 1-го по 15-те число щомісяця. Пацієнтки групи порівняння спеціальної терапії не отримували. У разі клінічного рецидиву захворювання хворі застосовували Еспа-фоцин® у дозі 3 г на ½ склянки холодної води одноразово. Тривалість лікування пацієнток клінічних груп становила 6 міс, проспективний період спостереження — 6 міс після закінчення прийому досліджуваних препаратів.

Контроль ефективності лікування здійснювали протягом 12 міс від дати рандомізації з контрольними візитами через 15 днів та 3; 6; 9 і 12 міс. Оцінку ефективності лікування проводили на підставі аналізу частоти і вираженості клінічних проявів дизуричних розладів, динаміки показників якості життя згідно з опитувальником SF-36, оцінки симптомів за шкалою UTISA з деталізацією частоти, характеру та ефективності сечовипускань, а також аналізу динаміки лабораторних показників піурії та бактеріурії.

Статистичну обробку результатів проводили програмним забезпеченням «SAS 9.4» з використанням параметричних тестів оцінки відмінностей у середніх величинах на основі t-критерію Стьюдента, а також статистичної кореляції з розрахунком коефіцієнта Пірсона.

Результати та їх обговорення

У ході дослідження отримано пул даних про результати лікування і проспективного спостереження пацієнток клінічних груп і групи порівняння. Хворі, які застосовували досліджувані препарати, в основному задовільно переносили призначену терапію. Серед негативних проявів лікування найчастішими були діарея (10,0 та 6,7% у групі А та В відповідно) та головний біль (3,3% у групі А), частота і вираженість яких не вимагали скасування або корекції прийому досліджуваних препаратів. Загалом позитивний клінічний ефект призначеної терапії протягом 6-місячного застосування відзначений у 95,0 і 90,0% хворих групи А та В відповідно і лише у 20% — групи порівняння.

Безумовно, враховуючи рекурентний характер захворювання, найбільш об'єктивною характеристикою результатів протирецидивного лікування РІСШ є саме динаміка повторних епізодів захворювання. Цей показник оцінювали кожні 3 міс при повторному візиті у клініку, як клініко-лабораторний рецидив РІСШ із відповідними симптомами. При статистичній оцінці динаміки рецидивних проявів захворювання, що визначали повзитоно за попередні 3 міс, виявлені закономірності, пов'язані з прийомом досліджуваних препаратів. Загалом протирецидивна ефективність була достовірно ($p<0,05$) вищою серед хворих групи А, де зменшення кількості рецидивів циститу протягом перших 6 міс лікування становило 88,9% (до 0,05±0,07 рецидиву за 3 міс), а також групи В — 58,3% (до 0,2±0,12 рецидиву за 3 міс) (рис. 1). У проспективний 6-місячний період спостереження закономірно виявлено певну регресію досягнутих показників, при цьому відмінності щодо вихідних показників зберігалися достовірними в обох клінічних групах: сумарна амплітуда частоти рецидивів через 1 рік після початку курсового медикаментозного лікування становила 55,6 і 52,1% відповідно. Відповідна динаміка у хворих групи порівняння була недостовірною.

Для деталізації характеру застосовуваного комплексного лікування у метафілактиці рекурентної інфекції отримані статистичні дані динаміки лабораторних показників у хворих клінічних груп.

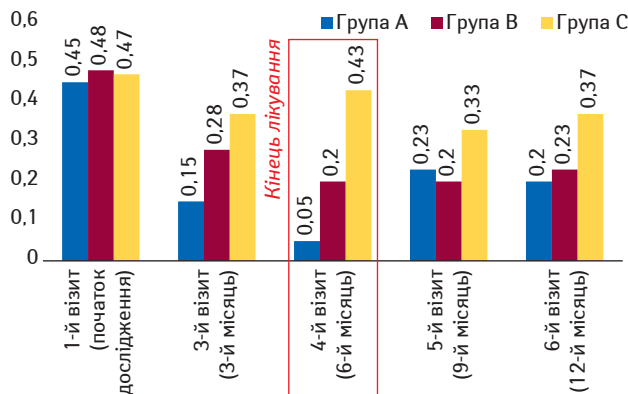


Рис. 1. Кількість рецидивних епізодів ПІСШ (за попередні 3 міс) у динаміці

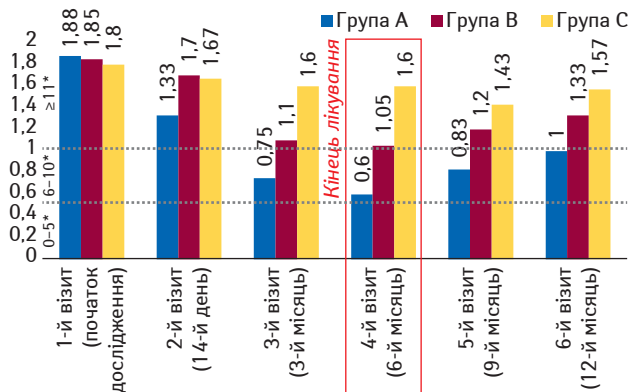


Рис. 2. Динаміка лейкоцитурії у хворих різних клінічних груп
*Кількість лейкоцитів у полі зору

Окремо враховували лейкоцитурію, кількісні та якісні характеристики бактеріурії у хворих. На момент початку лікування у більшості пацієнтів із РІСШ не було клінічно значущої піурії. З огляду на широку волатильність лабораторних даних, у загальному аналізі сечі показники лейкоцитурії досліджень середньої порції сечі категоризовані у когорти умовної норми (0–5 нейтрофілів у полі зору у разі $\times 1000$), низької та високої піурії (6–10 і > 11 нейтрофілів відповідно). У більшості пацієнтів обох клінічних груп у ході лікування досягнуте достовірне зниження лейкоцитурії вже через 14 днів, досягаючи мінімуму через 3 міс лікування і залишаючись стабільно низьким до його закінчення (на 68,1 та 43,2% щодо вихідних даних у групі А та В відповідно; $p < 0,01$). Однією зі знахідок дослідження стало те, що при відміні лікування у проспективний період спостереження протягом наступних 6 міс серед хворих клінічних груп лейкоцитурія зберігалася достовірно нижче базових показників — на 46,8 і 28,1% відповідно ($p < 0,01$) (рис. 2). Зазначимо, що у проведеному нами попередньому дослідженні з подібним дизайном, де застосовували монотерапію фосфоміцином у пролонгованій антибіотикопрофілактиці РІСШ, регресія лейкоцитурії до базових величин відзначена вже через 3 міс після закінчення прийому препарату (Шостак М.В. і соавт., 2018). Це підтверджує нашу гіпотезу щодо вираженого синергічного впливу застосування фосфоміцину разом з екстрактом золотарника (Цисто-аурин®) у профілактиці РІСШ.

Серед хворих групи порівняння статистично значущої динаміки як під час лікування, так і після нього, не виявлено.

Здійснено аналіз і категоризацію кількісних і структурних характеристик бактеріурії у хворих клінічних груп. Будучи ключовою ознакою статичного профілю цієї категорії хворих, бактеріурія — також найбільш об'єктивна характеристика, що відображає ефективність лікувальних ініціатив щодо РІСШ у динаміці.

Достовірне зниження показника бактеріурії протягом лікування виявлено у хворих обох основних груп ($\Delta M = 65,2$ і 30,6% у групі А та В відповідно; $p < 0,01$) і досягло піку ерадикації уропатогенів до 3 міс лікування, при цьому більшість пацієнток на тлі лікування не мала значущої бактеріурії ($\geq 10^4$) вже при 1-му контрольному візиті через 2 тиж від початку лікування. Статистично значуща динаміка зниження бактеріурії зберігалася аж до закінчення періоду спостереження ($\Delta M = 27,2$ і 23,5% відповідно; $p < 0,05$) з порівняно

повільним регресом змін щодо базових показників в обох групах (рис. 3). При зіставній швидкості наростання ефекту протимікробної активності амплітуда відповідних показників на тлі лікування була істотно вищою у групі А, втім амплітуда регресу бактеріурії в період спостереження в цій групі мала такі самі особливості. Динаміка бактеріурії в групі порівняння клінічно значущих відхилень не мала.

Зазначимо, що при інтерполяції отриманої ефективності комплексного лікування на дані нашого попереднього дослідження аналогічного дизайну монотерапії РІСШ фосфоміцину триметамолом (Шостак М.В. і соавт., 2018), комбінація останнього з препаратом золотарника Цисто-аурин® є достовірно ефективною як за амплітудою ключових лабораторних показників, так і за їх стійкістю.

Показовим став структурний аналіз бактеріурії серед хворих на РІСШ. Оскільки, на відміну від хворих з неускладненими спорадичними інфекціями сечової системи, яким значною мірою властива схильність до моноінфекції та наявність грамнегативних уропатогенів родини *Enterobacteriaceae*, пацієнтки мали в цілому істотно більші варіабельність і поліморфізм виявлених уропатогенів з частим поєднанням ≥ 2 у культуральних дослідженнях. Відзначена значуща менша частка ізолятів *E. coli* в сечі, пропорційний приріст штамів *Klebsiella spp.*, *Proteus spp.*, *Pseudomonas spp.*, а також *Candida spp.* (див. табл. 1). Наявність різних патернів мікробно-мікробних і мікробно-фунгіальних асоціацій у сечі, що впливають на патогенез РІСШ, на етапі включення у дослідження визначено у 75,4% пацієнток, тоді як моноінфекцію сечової системи з одним уропатогеном (переважно *E. coli*) мали 24,6%, середня кількість уропатогенів у сечі пацієнток становила 2,13.

Показник поліморфізму уропатогенів на тлі лікування характеризувався достовірним, клінічно значущим і стійким зниженням щодо базових показників серед хворих групи А на 58,6% (до $0,87 \pm 0,24$ патогену), групи В — на 24,9% (до $1,6 \pm 0,27$ патогену) через 6 міс після початку терапії з регресією при відміні препарату до $1,33 \pm 0,3$ і $1,43 \pm 0,17$ патогену відповідно (рис. 4). Динаміка показників у групі порівняння водночас статистично достовірних змін не мала. Зауважимо, що, незважаючи на регрес поліморфізму уропатогенів при відміні лікування, підсумкова ефективність у клінічних групах була статистично достовірною

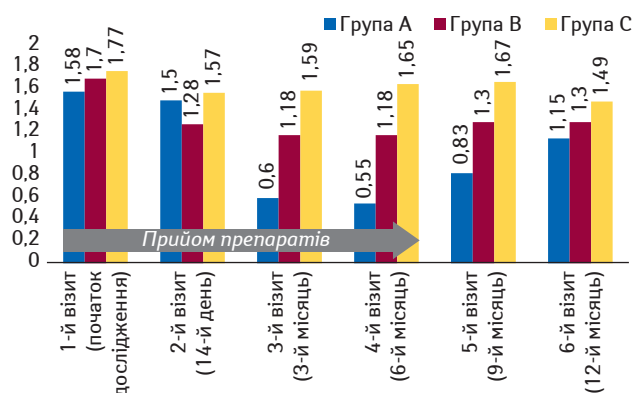


Рис. 3. Ступінь бактеріурії у досліджуваних хворих у динаміці (10^4)

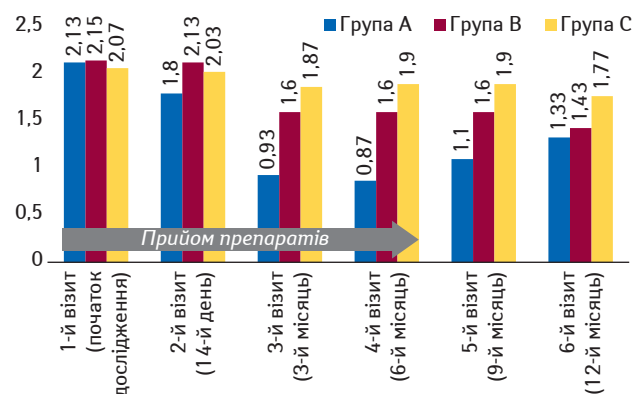


Рис. 4. Поліморфізм уропатогенів у культуральному дослідженні сечі

($p < 0,01$ в обох випадках) щодо базових даних, що дозволяє характеризувати досліджуваній комплексний лікувальний підхід як такий, що ефективно впливає на стійкість міжвидових асоціацій та поліморфізм уропатогенів хворих на ПІСШ.

Проведений на момент включення у дослідження статистичний кореляційний аналіз симптомів і виявленої мікрофлори свідчив про достовірно більш виражені клінічні прояви рецидивів ПІСШ (показники вираженості симптомів за шкалою UTISA) у тому разі, якщо при культуральному дослідженні визначали *Pseudomonas aeruginosa*, *Proteus mirabilis* і *Corynebacterium urealyticum*. Для деталізації ефекту комплексного лікування щодо окремих уропатогенів за принципом «ерадикація або титр $\leq 10^3$ » окремо оцінювали динаміку бактеріурії клінічно значущих мікроорганізмів серед хворих клінічних груп: редукція бактеріурії *E. coli* протягом 6 міс лікування у групі А сталася на 69,8% ($p < 0,01$), у групі В — на 41,9% ($p < 0,05$) з подальшим регресом бактеріурії у групі А — до клінічно-значущих показників ($\Delta M = 37,2\%$; $p = 0,02$), у групі В — до базових значень ($p = 0,08$). Зниження титру *Klebsiella pneumoniae* відзначено на 69,6 і 50,0%, *Proteus mirabilis* — на 61,5 і 30,0%, *Candida spp.* — на 43,5 і 0% відповідно. В усіх випадках відміна препарату в проспективний період характеризувалася прогресивним наростанням титрів *Enterobacteriaceae*, і цей ефект був більш виражений у групі А. Цікавим спостереженням якісної характеристики структури бактеріурії в обох основних групах стало деяке пропорційне збільшення грампозитивної флори, зокрема *Staphylococcus epidermidis* і *Streptococcus agalactiae* в культуральних дослідженнях протягом усього періоду спостереження, що водночас не впливало на динаміку сумарного бактеріального титру сечі.

Клінічну результативність лікування оцінювали валідизованим засобом об'єктивізації клінічних симптомів інфекцій сечової системи — за шкалою UTISA, за допомогою якої проводили детальний облік динаміки частоти і характеру мікцій, дизурії, уrogenітального болю і дискомфорту (табл. 2). Аналіз динаміки частоти сечовипускань (UTISA frequency) в результаті лікування продемонстрував статистично достовірне зниження проявів полакіурії в основних групах ($\Delta M = 55,2$ і 46,5% відповідно) на тлі протирецидивного лікування ($p < 0,01$). Досягнуті позитивні зміни залишалися достовірно високими щодо базових величин до закінчення спостереження (41,4 і 32,3% відповідно; $p < 0,01$). Закономірно амплітуда змін була трохи вищою при підвищенні кратності прийому препарату Еспа-фоцин®, водночас міжгрупові відмінності за цим показником малодостовірні ($p = 0,07$).

Іншим важливим клінічним показником послужила динаміка ургентності у хворих на ПІСШ. Ургентні (імперативні) позиви до сечовипускання визначають істотно гіршу якість життя хворого, ніж дизурія і полакіурія. Динаміка імперативних позивів протягом періоду лікування в обох групах характеризувалася статистично достовірними змінами і була істотно вищою серед пацієнтів групи А, ніж групи В ($\Delta M = 63,4$ і 30,8% відповідно; $p < 0,01$), показник залишався достовірним також через 6 міс після відміни досліджуваного препарату ($\Delta M = 37,9\%$; $p < 0,01$ та 25,0%; $p = 0,02$ відповідно) (табл. 3).

Показник неповного спорожнення сечового міхура — клінічний симптом, що у хворих із необструктивним сечовипусканням часто характеризує залучення у патологічний процес глибоких шарів уротелію і рефлексогенного апарату трикутника Л'єто, характеризувався клінічно значущим і статистично достовірним ефектом серед хворих обох клінічних груп. При цьому достовірність усунення симптому відзначена в обох групах через 3 міс лікування, тоді як в період проспективного спостереження його показники зберігалися достовірно вищими щодо базових тільки серед хворих групи А, а в групі В достовірно не відрізнялися від вихідного рівня і даних групи порівняння (табл. 4).

У характеристиці болю і печіння за шкалою UTISA, що властиві досліджуваним хворим, відзначено високу ефективність комбінованої пролонгованої протирецидивної терапії: застосування досліджуваних препаратів у хворих обох клінічних груп схарактеризувалося клінічно значущим і статистично достовірним результатом у процесі лікування. Характерно, що ефект прийому вже через 3 міс після закінчення лікування був достовірно відсутній, так само як і в групі порівняння (табл. 5).

Загальна вираженість симптомів за шкалою UTISA — показник, що є суб'єктивною оцінкою ступеня проявів патології на момент опитування. При повізитному аналізі даних він характеризував

Таблиця 2. Оцінка динаміки вираженості полакіурії за шкалою UTISA протягом дослідження

Візит	Група		
	А (n=40)	В (n=40)	С (n=30)
1-й (початок дослідження)	1,45±0,31	1,55±0,3	1,73±0,26
2-й (14-й день)	1,1±0,28	1,2±0,28	1,5±0,31
3-й (3-й місяць)	0,7±0,27	0,95±0,32	1,5±0,34
4-й (6-й місяць)	0,65±0,28	0,83±0,33	1,47±0,31
p (B ₁ -B ₂)	<0,01	<0,01	0,16
$\Delta M\%$ (B ₁ -B ₂)	55,2%	46,5%	15,0%
5-й (9-й місяць)	0,68±0,24	1,03±0,33	1,37±0,27
6-й (12-й місяць)	0,85±0,24	1,05±0,29	1,4±0,33
p (B ₁ -B ₆)	<0,01	<0,01	0,143
$\Delta M\%$ (B ₁ -B ₆)	41,4%	32,3%	19,1%

У табл. 2–8: B₁–B₆ – 1–6-й візити відповідно.

Таблиця 3. Динаміка вираженості ургентності за шкалою UTISA протягом дослідження

Візит	Група		
	А (n=40)	В (n=40)	С (n=30)
1-й (початок дослідження)	1,18±0,17	1,2±0,16	1,27±0,23
2-й (14-й день)	1,03±0,2	1,1±0,12	1,2±0,27
3-й (3-й місяць)	0,65±0,23	0,9±0,18	1,17±0,33
4-й (6-й місяць)	0,53±0,19	0,83±0,2	1,17±0,28
p (B ₁ -B ₂)	<0,01	<0,01	0,54
$\Delta M\%$ (B ₁ -B ₂)	63,4%	30,8%	7,9%
5-й (9-й місяць)	0,73±0,24	0,83±0,2	1,2±0,22
6-й (12-й місяць)	0,85±0,24	0,9±0,18	1,17±0,3
p (B ₁ -B ₆)	0,01	0,02	0,61
$\Delta M\%$ (B ₁ -B ₆)	37,9%	25,0%	7,9%

Таблиця 4. Динаміка показника неповного випорожнення сечового міхура за шкалою UTISA протягом дослідження

Візит	Група		
	А (n=40)	В (n=40)	С (n=30)
1-й (початок дослідження)	0,95±0,12	0,95±0,12	1,0±0,09
2-й (14-й день)	0,88±0,14	0,9±0,14	0,93±0,13
3-й (3-й місяць)	0,5±0,16	0,75±0,17	0,9±0,11
4-й (6-й місяць)	0,45±0,16	0,68±0,18	0,87±0,2
p (B ₁ -B ₂)	<0,01	<0,01	0,293
$\Delta M\%$ (B ₁ -B ₂)	52,6%	28,4%	13,0%
5-й (9-й місяць)	0,55±0,16	0,75±0,17	0,9±0,22
6-й (12-й місяць)	0,75±0,17	0,8±0,17	0,93±0,23
p (B ₁ -B ₆)	0,003	0,056	0,573
$\Delta M\%$ (B ₁ -B ₆)	21,1%	15,7%	7,0%

Таблиця 5. Динаміка вираженості болю/печіння за шкалою UTISA протягом дослідження

Візит	Група		
	А (n=40)	В (n=40)	С (n=30)
1-й (початок дослідження)	0,45±0,19	0,55±0,2	0,5±0,2
2-й (14-й день)	0,45±0,19	0,5±0,17	0,53±0,2
3-й (3-й місяць)	0,28±0,17	0,38±0,17	0,47±0,23
4-й (6-й місяць)	0,3±0,17	0,35±0,17	0,5±0,26
p (B ₁ -B ₂)	0,109	0,019	1,0
$\Delta M\%$ (B ₁ -B ₂)	33,3%	36,3%	–
5-й (9-й місяць)	0,3±0,17	0,45±0,17	0,5±0,26
6-й (12-й місяць)	0,33±0,18	0,4±0,17	0,47±0,31
p (B ₁ -B ₆)	0,168	0,0831	0,839
$\Delta M\%$ (B ₁ -B ₆)	26,6%	27,2%	6,0%

основні тенденції щодо усунення клінічних проявів патології на тлі застосування досліджуваних засобів з позиції оцінки цих симптомів пацієнтом. Інтермітуючий прийом комплексного лікування препаратів Цисто-аурин® + Еспа-фоцин® дав виражений і стійкий клінічний результат з максимальною ефективністю через 3–6 міс від початку лікування і досить пологою реверсією симптомів при закінченні комбінованого лікування, але так і не досягаючи вихідних значень. Динаміка цього показника між основними групами не мала суттєвих відмінностей відносно амплітуди, швидкості наростання клінічного ефекту і тривалості клінічного результату після скасування прийому препаратів (рис. 5).

Інтегральний показник сукупної сили симптомів, який визначається як сума оцінок окремих клінічних показників за шкалою

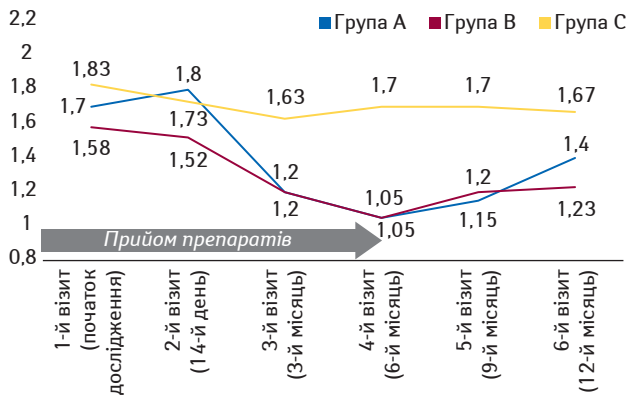


Рис. 5. Динаміка балів відносно загальної вираженості симптомів за шкалою UTISA протягом дослідження

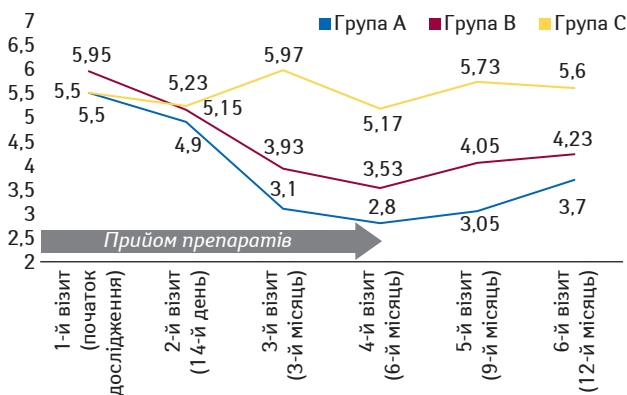


Рис. 6. Динаміка інтегрального показника вираженості симптомів за шкалою UTISA протягом дослідження

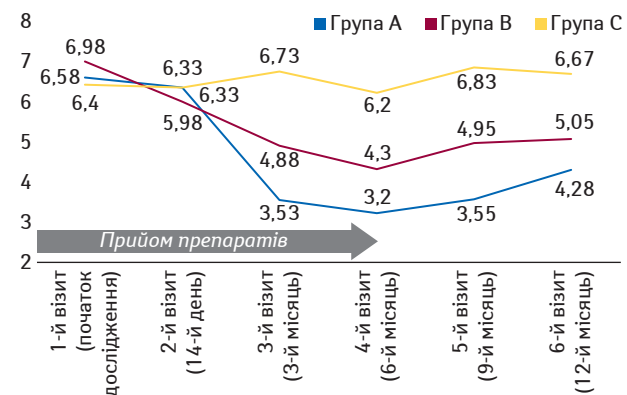


Рис. 7. Динаміка впливу симптомів на якість життя за шкалою UTISA протягом дослідження

UTISA (рис. 6) — полакіурії, ургентності, дизурії, відчуття неповного випорожнення, а також проявів урогенітального болю і гематурії, найбільш об'єктивно відображає сукупну динаміку клінічних проявів і характеризує внесок кожного із симптомів у поточний клінічний портрет пацієнтки. Аналіз динаміки цього показника демонструє зіставну клінічну ефективність, амплітуду і швидкість наростання змін симптомів в обох клінічних групах протягом лікування і проспективного періоду спостереження ($\Delta M = 49,5$ і $33,0\%$ в групі А та $41,8$ і $30,0\%$ — у групі В). Зауважимо, що патерн лабораторної динаміки в основних групах, що істотно відрізняється, переважно з акцентом на більшу амплітуду і швидкість наростання змін піурії та бактеріурії в результаті лікування пацієнток групи А, не виявив настільки ж вираженої кореляції з боку клінічних проявів, очевидно, в силу ентропії та певної інертності переходу накопичення кількісних лабораторних показників в інший якісний рівень клінічних даних. Динаміка результатів групи порівняння протягом усього періоду дослідження не була статистично значущою.

Подібні результати отримані при оцінці динаміки впливу клінічних симптомів на якість життя хворих за шкалою UTISA протягом

дослідження: обидві клінічні групи хворих продемонстрували позитивний ефект застосування досліджуваних препаратів на якість життя, пов'язане зі здоров'ям, з дещо вищими результатами — серед хворих групи А: динаміка показника протягом періоду лікування становила $56,2$ і $39,9\%$, а в період спостереження — $41,5$ і $28,3\%$ вихідних даних відповідно (рис. 7). В обох групах найнижчі показники впливу симптомів на якість життя відзначені через 6 міс від початку лікування.

Проте, крім оцінки та інтерпретації динаміки клінічних та лабораторних патернів патології, немало важливим є аналіз змін якості життя хворих на РІСШ на тлі протирецидивного лікування та у проспективний період, так само як і якість життя при рекуррентній хронічній патології, є кінцевою метою будь-яких терапевтичних векторів і лікувальних ініціатив.

Дослідження впливу інтермітуючого застосування досліджуваних препаратів на окремі аспекти якості життя, пов'язаного зі здоров'ям, здійснено на підставі статистичної оцінки динаміки доменів стандартизованого опитувальника SF-36 у клінічних групах у процесі лікування і проспективного періоду спостереження. Деталізацію аспектів окремих характеристик опитувальника SF-36 здійснювали, проводячи аналіз впливу захворювання на різні сфери здоров'я хворих кожної когорти, ступінь адаптації, обмежень самооцінки, лімітування взаємин з близькими, соціальних контактів тощо.

Отриманий градієнт статистичних даних окремих доменів опитувальника SF-36 серед досліджуваних пацієнток із РІСШ продемонстрував переважний вплив патології на домени психічного здоров'я — біль, енергійність, життєву силу, загальне здоров'я, соціальне функціонування, ментальне здоров'я. Показники фізичного здоров'я були задіяні порівняно мало.

Зазначимо, що динаміка показника болю за опитувальником SF-36 на тлі лікування була достовірною лише серед пацієнток групи В протягом періоду лікування ($6,7\%$ через 3 і 6 міс; $p < 0,01$), тоді як у групі А, незважаючи на велику кратність прийому антибіотика, статистично достовірних змін за всі візити не відзначено (табл. 6). Подібну тенденцію мали показники групи порівняння.

При оцінці динаміки домену загального здоров'я за опитувальником SF-36 відзначений достовірний і стійкий позитивний ефект інтермітуючого лікування у хворих обох клінічних груп. Цей показник, що характеризує самооцінку проблем зі здоров'ям загалом, серед усіх доменів опитувальника SF-36 був найбільшою мірою схильний до змін у процесі застосування досліджуваних препаратів. Динамічний аналіз демонструє зіставну ефективність усунення ключових порушень загального стану здоров'я у процесі лікування при використанні кожної з досліджуваних методик

Таблиця 6. Динаміка домену болю за опитувальником SF-36 у хворих на РІСШ у процесі лікування

Візит	Група		
	А (n=40)	В (n=40)	С (n=30)
1-й (початок дослідження)	84,43±4,88	80,88±4,63	84,57±5,75
2-й (14-й день)	85,33±4,57	83,68±4,97	84,57±5,75
3-й (3-й місяць)	85,48±4,96	86,28±5,06	83,04±6,05
4-й (6-й місяць)	86,5±4,2	86,28±5,06	84,57±5,75
p (B ₁ -B ₄)	0,292	0,01	1,0
$\Delta M\%$ (B ₁ -B ₄)	2,4%	6,7%	—
5-й (9-й місяць)	85,48±4,96	83,75±5,91	84,57±5,75
6-й (12-й місяць)	84,83±4,94	81,13±6,35	84,57±5,75
p (B ₁ -B ₆)	0,323	0,931	1,0
$\Delta M\%$ (B ₁ -B ₆)	0,4%	0,3%	—

Таблиця 7. Домен загального здоров'я за опитувальником SF-36 у хворих на РІСШ у процесі лікування

Візит	Група		
	А (n=40)	В (n=40)	С (n=30)
1-й (початок дослідження)	25,28±3,7	24,15±3,6	27,0±4,11
2-й (14-й день)	31,58±3,95	37,63±6,06	26,7±3,99
3-й (3-й місяць)	43,8±4,81	50,9±9,09	27,17±3,9
4-й (6-й місяць)	54,58±3,86	52,03±9,48	28,17±4,25
p (B ₁ -B ₄)	<0,01	<0,01	0,1
$\Delta M\%$ (B ₁ -B ₄)	115,9%	115,4%	4,3%
5-й (9-й місяць)	37,43±3,28	51,08±9,41	27,93±4,17
6-й (12-й місяць)	31,13±4,05	45,75±9,23	27,7±4,24
p (B ₁ -B ₆)	<0,01	<0,01	0,27
$\Delta M\%$ (B ₁ -B ₆)	23,1%	89,4%	2,6%

Таблиця 8. Динаміка домену соціальної активності за опитувальником SF-36 у хворих на ПІСШ у процесі лікування

Візит	Група		
	A (n=40)	B (n=40)	C (n=30)
1-й (початок дослідження)	45,94±5,07	45,00±4,95	40,00±5,04
2-й (14-й день)	48,44±3,94	52,81±6,29	40,42±5,21
3-й (3-й місяць)	57,19±4,55	59,38±8,03	39,17±4,81
4-й (6-й місяць)	62,5±4,72	60,31±7,99	41,25±5,00
p (B ₁ -B ₂)	<0,01	<0,01	0,184
ΔM% (B ₁ -B ₂)	36,0%	34,0%	3,1%
5-й (9-й місяць)	53,44±3,82	59,6±8,23	42,08±4,77
6-й (12-й місяць)	50±4,02	52,19±8,36	40±4,90
p (B ₁ -B ₂)	<0,01	0,12	1,0
ΔM% (B ₁ -B ₂)	8,8%	16,0%	—

метафілактики ПІСШ — як протягом 6 міс прийому, так і після закінчення періоду спостереження (табл. 7). Відповідні зміни групи порівняння не були статистично достовірними.

Показник соціальної активності за опитувальником SF-36, що характеризує ступінь адаптації та соціальних контактів хворих із досліджуваною патологією, на етапах ініціальної оцінки при включенні у дослідження характеризувався істотним зниженням від умовної норми. Це властиво пацієнтам із драматичним зниженням соціальної активності, зниженням соціальних функцій та дезадаптацією внаслідок тривалого рецидивуючого перебігу цієї патології. Дані домену соціальної активності протягом дослідження характеризувалися значними позитивними змінами із вираженням і стійким клінічним ефектом в обох основних групах: оптимізація соціальних функцій і підвищення активності протягом 6 і 12 міс становили 36,0 і 8,8% у групі А та 34,0 і 16,0% — у групі В (табл. 8).

Психічний статус за опитувальником SF-36 — кумулятивний показник, що відображає сукупність порушень ментальних і емоційних функцій, адаптивної копінг-поведінки, соціальної адаптації, життєвих сил і компенсаторних можливостей пацієнток — у ході дослідження характеризував обидві принципи лікувальні стратегії як достовірно ефективні (рис. 8). Амплітуда, швидкість середніх показників і сумарний клінічний ефект, який визначається як

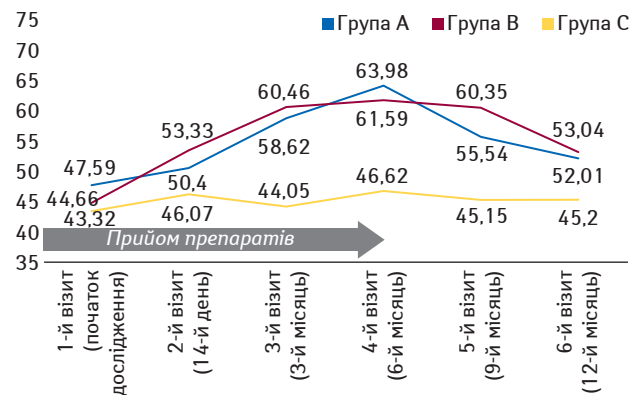


Рис. 8. Динаміка показника психічного статусу за опитувальником SF-36 у хворих на ПІСШ у процесі лікування

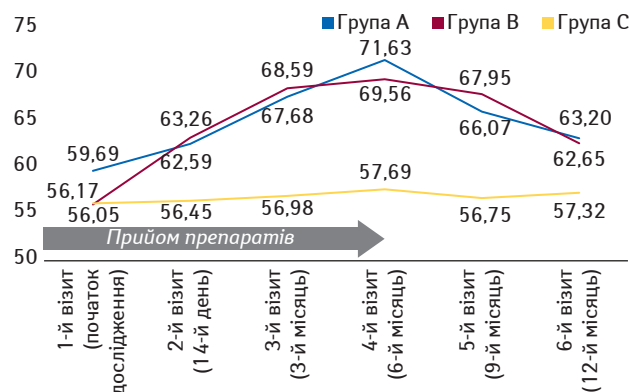


Рис. 9. Динаміка сумарного бала за опитувальником SF-36 у хворих на ПІСШ у процесі лікування

площа під кривою, були зіставні в обох групах, в той час, як достовірність ефекту після відміни лікування аж до закінчення проспективного спостереження зберігалася лише у групі А. Зміни у групі порівняння не були достовірними.

Динаміка сумарного бала за опитувальником SF-36 — інтегрального показника оцінки якості життя, пов'язаного зі здоров'ям — показала ефективне усунення основних порушень фізичного та ментального здоров'я, пов'язаних із ПІСШ, у пацієнток клінічних груп (рис. 9). Сумарний бал, що є валідним, високочутливим інструментом динаміки лікувальних ініціатив, продемонстрував достовірно більшу амплітуду ефективності лікування у групі А, досягнувши до закінчення лікування, в той час як у групі В «плато» ефективності відзначено на 3-му місяці протирецидивної терапії. По завершенні лікування, незважаючи на значне зниження вираженості, в обох групах терапевтичний ефект зберігався статистично достовірним протягом всього 6-місячного періоду спостереження щодо вихідних даних.

Висновки

1. ПІСШ — причина глибоких порушень ключових сфер життя жінок переважно репродуктивного віку — соціальної, трудової, сімейної та сексуальної. Перебіг захворювання та адаптивна поведінка при ПІСШ призводять до істотного обмеження повсякденної активності, соціальних і особистих контактів, дезадаптації та соціальної ізоляції хворих.

2. Тривала протирецидивна профілактика ПІСШ із застосуванням комбінації бактерицидного антибіотика фосфоміцину триметамолу Еспа-фоцин® і стандартизованого препарату золотарника звичайного Цисто-аурин® при інтермітуючому прийомі — ефективна і безпечна схема запобігання рецидивам захворювання, що дозволяє достовірно знизити їх частоту, а також вираженість поліурії та ургентності, зменшити прояви урогенітального болю та дискомфорту, а також поліпшити показники якості життя.

3. Пролонгована інтермітуюча терапія комбінацією препаратів Цисто-аурин® і Еспа-фоцин® достовірно зменшує лабораторні прояви бактеріурії та піурії, об'єктивно зменшує мікробну кількість і поліморфізм уропатогенів. Статистично значуща динаміка зниження бактеріурії зберігалася аж до закінчення періоду спостереження.

4. При тривалій метафілактиці ПІСШ порівняльна ефективність прийому препарату Еспа-фоцин® 1 раз на 15 днів у комбінації з інтермітуючим прийомом препарату Цисто-аурин® характеризується трохи більшою амплітудою і швидкістю наростання лабораторної динаміки антибактеріальної та протизапальної активності порівняно із аналогічною схемою лікування, але прийомом препарату Еспа-фоцин® 1 раз на місяць. Водночас тривалість і стійкість ефективного усунення показників піурії та бактеріурії достовірно не залежить від кратності прийому фосфоміцину.

5. Інтерпретація отриманих даних дозволяє зробити висновок, що в комбінованій інтермітуючій терапії підвищення частоти прийому препарату Еспа-фоцин® >1 раз на місяць у більшості (82,5%) пацієнток забезпечує зіставний з одноразовим прийомом за амплітудою і тривалістю клінічний результат як щодо симптомокомплексу порушень сечовипускання, так і по відношенню до больового синдрому та якості життя.

6. Порівняльна ефективність режимів інтермітуючої терапії ПІСШ за ключовими показниками динаміки клінічних, лабораторних даних і впливу на якість життя хворих дозволяє рекомендувати прийом комбінації препаратів золотарника звичайного (Цисто-аурин®) по 1 таблетці 4 рази на добу кожні 15 днів місяця і фосфоміцину (Еспа-фоцин®) 1–2 рази на місяць при ПІСШ, що супроводжуються агресивним перебігом, високою бактеріурією та піурією, а також поєднанням різних уропатогенів у культуральному дослідженні.

7. Рациональне, пульсове застосування антибіотика фосфоміцину при поєднанні з інтермітуючою терапією натуральним препаратом золотарника, завдяки різним патогенетичним ефектам та механізмам дії цих двох засобів і взаємному їх потенціюванню, дає можливість підвищення ефективності терапії, а також якісного зменшення вираженості побічних реакцій і негативних ефектів антибактеріальної терапії, проявів місцевого та системного дисбіозу і фунгіальної активності. Низька кратність прийому антибіотика фосфоміцину значно підвищує толерантність до лікування і його безпеку, з'являється можливість значного збільшення тривалості протирецидивного прийому у пацієнток, які потребують пролонгованої терапії.

Список використаної літератури — www.umj.com.ua