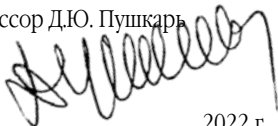


**ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ  
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ  
«МОСКОВСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИКО-СТОМАТОЛОГИЧЕСКИЙ  
УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ А.И. ЕВДОКИМОВА»  
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ**

**Кафедра урологии**

**СОГЛАСОВАНО**

Заведующий кафедрой урологии  
МГМСУ им. А.И. Евдокимова,  
академик РАН, главный внештатный  
специалист по урологии МЗ РФ и ДЗМ,  
д.м.н., профессор Д.Ю. Пушкарь



« \_\_\_\_\_ » \_\_\_\_\_ 2022 г.

А. Н. Берников, Л.А. Ходырева, О.А. Арефьева, Ю.А. Куприянов, Д.Ю. Пушкарь

**Российское проспективное исследование по изучению эффективно-  
сти и безопасности Уронекст® в параллельных группах у женщин  
с обострением хронического рецидивирующего цистита**

Методические рекомендации

Москва 2022

УДК 616.62-002  
ББК 56.9  
P765

**Российское проспективное исследование по изучению** эффективности и безопасности Уронекст® в параллельных группах у женщин с обострением хронического рецидивирующего цистита / Сост.: А.Н. Берников, Л.А. Ходырева, О.А. Арефьева и др. – М.: АБВ-пресс, 2022. – 60 с.

ISBN 978-5-6048884-1-4

**Учреждения-разработчики:** Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы «Городская клиническая больница имени С. И. Спасокукоцкого» Департамента здравоохранения города Москвы, федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А. И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

**Составители:** Берников Александр Николаевич, Ходырева Любовь Алексеевна, Арефьева Оксана Анатольевна, Куприянов Юрий Александрович, Пушкарь Дмитрий Юрьевич.

**Рецензенты – .**

Методические рекомендации предназначены для урологов и врачей общей практики.

**Данный документ является собственностью Департамента здравоохранения города Москвы и не подлежит тиражированию и распространению без соответствующего разрешения.**

Авторы несут персональную ответственность за представленные в методических рекомендациях данные.

УДК 616.62-002  
ББК 56.9

ISBN 978-5-6048884-1-4



9 785604 888414

© Берников А.Н., Ходырева Л.А., Арефьева О.А.,  
Куприянов Ю.А., Пушкарь Д.Ю. 2022  
© ООО «Издательский дом «АБВ-пресс», 2022

РОССИЙСКОЕ ПРОСПЕКТИВНОЕ  
ИССЛЕДОВАНИЕ ПО ИЗУЧЕНИЮ  
ЭФФЕКТИВНОСТИ И БЕЗОПАСНОСТИ  
УРОНЕКСТ® В ПАРАЛЛЕЛЬНЫХ ГРУППАХ  
У ЖЕНЩИН С ОБОСТРЕНИЕМ ХРОНИЧЕСКОГО  
РЕЦИДИВИРУЮЩЕГО ЦИСТИТА

Методические рекомендации

Москва 2022

# Содержание

Список сокращений .....	6
Введение .....	7
1. Актуальность проблемы инфекции нижних мочевых путей .....	7
1.1. Исследуемый препарат .....	8
1.2. Механизм действия продукта Уронекст® .....	9
1.3. Противопоказания к назначению исследуемого препарата .....	10
1.4. Описание и обоснование способов введения, дозировки, режима дозирования и курса лечения .....	11
2. Описание исследуемой популяции .....	11
3. Цель исследования .....	11
4. Задачи исследования .....	12
5. Дизайн исследования .....	12
6. Основные и дополнительные исследуемые параметры .....	12
6.1. Первичный критерий эффективности .....	12
6.2. Вторичные критерии эффективности .....	13
7. Параметры безопасности .....	13
8. Схема исследования .....	14
9. Отбор и исключение пациентов .....	17
9.1. Критерии включения в исследование .....	17
9.2. Критерии невключения в исследование .....	18
9.3. Критерии исключения из исследования .....	19
10. Лечение субъектов исследования .....	19
10.1. Запрещенная терапия .....	20
10.2. Разрешенная терапия .....	20

11. Оценка эффективности .....	20
12. Статистический отчет .....	21
12.1. Распределение пациентов .....	21
12.2. Общая характеристика субъектов исследования .....	22
12.3. Критерии эффективности .....	30
12.3.1. Первичный критерий эффективности .....	30
12.3.2. Вторичные критерии эффективности .....	31
12.4. Оценка безопасности .....	51
Заключение .....	52
Результаты по оценке эффективности .....	53
Результаты по оценке безопасности .....	54
Выводы .....	54

# Список сокращений

АД	артериальное давление
БАД	биологически активная добавка
ВАШ	визуально-аналоговая шкала
ВИЧ	вирус иммунодефицита человека
ДИ	доверительный интервал
НМП	нижние мочевые пути
НЯ	нежелательные явления
СНЯ	серьезные нежелательные явления
УЗИ	ультразвуковое исследование
ЧСС	частота сердечных сокращений
ЧД	частота дыхания
ИТТ	intention to treat, анализ по назначенному лечению
РР	per protocol, анализ в соответствии с протоколом

# Введение

Неосложненные инфекции нижних мочевых путей (НМП) – это бактериальные инфекции, встречающиеся, как правило, у здоровых женщин, которые не имеют сопутствующих хронических заболеваний и анатомических изменений мочевого тракта. Факторами риска являются частые половые акты, предшествующие перенесенные инфекции НМП, использование спермицидов в качестве контрацептива и семейный анамнез инфекций НМП [1]. Типичные симптомы инфекции НМП включают частое мочеиспускание (поллакиурию), боль при мочеиспускании, мочеиспускание малыми порциями (дизурию), urgency, наличие примеси крови в моче (гематурию), а в случае развития инфекционного процесса и в верхних мочевых путях – присоединение лихорадки и боли в поясничной области на стороне поражения [1–3].

## 1. Актуальность проблемы инфекции нижних мочевых путей

До 50 % женщин испытывают по крайней мере один эпизод инфекции мочевых путей в течение жизни [4], а 20–30 % из них имеют хотя бы один рецидив [5]. Инфекции мочевых путей связаны со значительной заболеваемостью, что приводит к ограничению активности и невыходу на работу [6].

Инфекции мочевых путей часто бывают рецидивирующими – по крайней мере 2 зарегистрированных эпизода (с полностью пролеченной бактериальной инфекцией с помощью антибактериальных препаратов между обострениями) в течение 6 мес или 3 эпизода в течение 12 мес, не считая рецидивов прошлого обострения мочевой инфекции [1]. *Escherichia coli* (*E. coli*) – самый частый уропатоген (80 %), являющийся причиной острого воспалительного процесса в НМП. Следующий по частоте выявления *Staphylococcus saprophyticus* (10–15 %). *Enterococcus*, *Klebsiella*, *Enterobacter* и *Proteus* выявляются значительно реже [7, 8]. Главный инфекционный агент у большинства больных с рецидивирующей инфекцией НМП – *E. coli* [9, 10]. Несмотря на то, что в литературе совсем немного клинических исследований, изучающих генотип микроорганизмов, вызывающих рецидив инфекционного процесса в НМП, считается, что у этих пациентов имеет место более частая встречаемость грамотрицательных микроорганизмов, таких как *Proteus mirabilis* и *Klebsiella* [10, 11]. В практической же медицине, как правило, довольно трудно дифференцировать рецидив от недолеченного эпизода предыдущего рецидива инфекционного процесса, так как стерильная моча

не всегда означает избавление от инфекционного агента из-за того, что при рутинном исследовании обнаруженные малые количества микробных тел не документируются в лабораториях и не сообщаются клиницисту, хотя и могут послужить причиной продолжения настоящего воспалительного процесса [12].

Рецидивирующие инфекции НМП могут оказывать пагубное влияние на здоровье женщин, их личные и социальные взаимоотношения, а также на их производительность. Результаты международного 6-месячного наблюдательного исследования показали, что рецидивирующие инфекции НМП оказали негативное влияние на качество жизни пациентов и что качество жизни можно улучшить с помощью эффективной профилактики [13].

Неантибактериальные профилактические стратегии включают поведенческую терапию (мочиспускание до и/или после полового акта, модифицирование диеты [12], повышенное потребление воды, подкисление мочи с использованием аскорбиновой кислоты (витамин С), прием клюквы в качестве диетической добавки [13–15] и лактобацилл в качестве пробиотика [13, 16–19]); топические или пероральные эстрогены [15, 20]; соли метенамина [15, 21, 22]; оральные иммуномодуляторы ОМ-89 [15, 19, 23] и вагинальный иммуномодулятор [15, 23]. Тем не менее доказательная база для многих из этих профилактических стратегий является слабой или полностью отсутствует.

Таким образом, изучение новых средств профилактики и их комбинаций представляет несомненный интерес для практической медицины, особенно если принять во внимание возрастающую резистентность микроорганизмов, вызывающих инфекцию НМП, даже на самые современные группы антибактериальных средств [23].

## 1.1. Исследуемый препарат

Уронекст® содержит комбинацию активных компонентов в оптимальной дозировке, что обеспечивает его комплексное действие.

Cran-Max® – высокоочищенный 100 % натуральный экстракт клюквы, обладающей стандартизованной активностью (36 мг проантоцианидинов). Благодаря запатентованному способу высвобождения экстракт клюквы обладает большей эффективностью. Cran-Max® за счет содержания проантоцианидинов проявляет антиадгезивное действие (препятствует прикреплению *E. coli* к стенкам мочевого пузыря). Помимо этого, известны его противовоспалительные, мочегонные и противомикробные свойства. Cran-Max® создает кислую среду в мочевом пузыре и мочевыводящих путях, в результате чего *E. coli* не могут размножаться и теряют способность к жизнедеятельности.

D-манноза – сахарид, который в неизменном виде попадает в мочевой пузырь и проявляет антиадгезивное свойство. В результате *E. coli* выводится с током мочи, не оказывая негативного воздействия на мочевыводящую систему.



Витамин D<sub>3</sub> помогает поддерживать нормальную работу иммунной системы и способствует синтезу антимикробных пептидов, защищающих от уробактерий, что является значимым дополнением для профилактики и лечения инфекций мочевых путей.

Активные компоненты подтвердили свою эффективность и отличный профиль безопасности в рамках международных клинических исследований: Cran-Max® [24] и D-манноза [25] показали снижение частоты рецидивов цистита в 4 раза.

## 1.2. Механизм действия продукта Уронекст®

1. Активные молекулы клюквы проантоцианидины ингибируют синтез поверхностных структур (фимбрий) *E. coli*, необходимых для прикрепления к стенкам мочевыводящих путей.
2. D-манноза и проантоцианидины связываются с фимбриями *E. coli*, что препятствует адгезии бактерий к клеткам эпителия мочевого пузыря и тормозит их размножение.
3. Биологически активные вещества клюквы снижают выброс медиаторов воспаления, оказывая тем самым противовоспалительный эффект.
4. Диуретический эффект клюквы – повышение скорости образования мочи.
5. Витамин D<sub>3</sub> способствует восстановлению барьерной функции и активации собственных защитных иммунных сил за счет синтеза антимикробных пептидов, подавляющих уробактерии.

**Форма выпуска:** порошок массой 2,76 г в саше. По 7 саше в пачке.

**Состав:** D-манноза, Cran-max® (концентрат из плодов клюквы (*Vaccinium macrocarpon* Ait.)), витамин D<sub>3</sub> (холекальциферол) микрокапсулированный (крахмал (E1450),

**Таблица 1.** Содержание биологически активных веществ в суточной дозе (1 саше)

Показатель	Содержание в суточной дозе (1 саше)	% от рекомендуемого уровня суточного потребления <sup>1</sup> / % от адекватного уровня потребления <sup>2</sup>
D-манноза	2000 мг	~1,2
Cran-max® Проантоцианидины	500 мг 36 мг	~1,2 36 <sup>2</sup>
Витамин D <sub>3</sub>	1 мкг	20 <sup>1</sup>

<sup>1</sup>Согласно приложению 2 к техническому регламенту Таможенного союза № 022/2011 «Пищевая продукция в части ее маркировки».

<sup>2</sup>Согласно приложению 5 Решения Комиссии Таможенного союза от 28.05.2010 № 299 «О применении санитарных мер в Таможенном союзе» (ТР ТС 022/2011).

витамин D<sub>3</sub>, сахара, среднецепочечные глицериды, токоферол (E306)), регулятор кислотности – лимонная кислота (E330), ароматизатор клюква, агент антислеживающий – диоксид кремния (E551).

**Таблица 2.** Содержание макро- и микронутриентов

Показатель	На 100 г	В 1 саше
Энергетическая ценность	377 ккал / 1,596 кДж	9,80 ккал / 41,50 кДж
Всего жиров, г	0,640	0,017
Насыщенные жирные кислоты, г	0,116	0,003
Углеводы, г	87,58	2,277
Сахара, г	5,125	0,133
Белки, г	0,490	0,013
Соли, мг	3,8	0,099

**Область применения:** рекомендуется в качестве биологически активной добавки к пище – источника проантоцианидинов и дополнительного источника витамина D<sub>3</sub>. Способствует поддержанию функционального состояния мочеполовой системы путем облегчения выведения из мочевыводящих путей бактерии *E. coli*.

**Рекомендации по применению:** по 1 саше 1 раз в день, предварительно растворив в стакане воды (100 мл) комнатной температуры, во время еды.

**Условия хранения:** в сухом, защищенном от света и недоступном для детей месте при температуре от 15 до 25° С.

**Реализация:** через аптечную сеть и специализированные магазины, отделы торговой сети.

**Изготовитель:** ЭргоФарма Лтд., Гайи 1, 3000 Целе, Словения, по заказу ООО «НПО Петровакс Фарм».

**Импортер/Организация, уполномоченная принимать претензии от потребителей:** ООО «НПО Петровакс Фарм», Российская Федерация, 142143, Московская обл., г. Подольск, с. Покров, ул. Сосновая, д. 1.

Тел.: 8 800 234-44-80, +7(495) 730-75-45, тел./факс: +7(495) 926-21-07,  
e-mail: info@petrovax.ru

### 1.3. Противопоказания к назначению исследуемого препарата

Гиперчувствительность к любому веществу из состава препарата, возраст до 18 лет.

## 1.4. Описание и обоснование способов введения, дозировки, режима дозирования и курса лечения

Пациенты принимали исследуемый препарат в домашних условиях по 1 саше 1 раз в день, предварительно растворив в стакане воды (100 мл) комнатной температуры, во время еды в течение 7 дней, перорально. Затем 7 дней перерыва и далее по данной схеме на протяжении 3 мес. Согласно листку-вкладышу, продолжительность рекомендованного курса приема Уронекст® составляет 7 дней.

Способ введения, дозировка, режим дозирования и длительность терапии полностью соответствуют Инструкции по применению исследуемого средства и препарата сравнения. Разовая доза препарата, получаемая пациентами в ходе исследования, не превышала терапевтическую, и риск для пациентов при такой дозе был минимален.

## 2. Описание исследуемой популяции

В исследование включались пациенты женского пола в возрасте 18–80 лет в соответствии с критериями включения и при отсутствии критериев невключения.

Дизайн исследования был проспективным, набор пациентов осуществлялся в 1 этап. Для итогового анализа эффективности необходимо, чтобы не менее 100 пациентов завершили исследование согласно протоколу (по 50 пациентов на группу в соотношении 1:1). Учитывая возможное выбывание пациентов на этапе скрининга и после процедуры рандомизации, скринировано не менее 120 пациентов.

Критерии отбора в данное исследование были тщательно продуманы для обеспечения безопасности пациентов и достоверности результатов исследования.

## 3. Цель исследования

**Цель проспективного исследования** – изучение эффективности и безопасности биологически активной добавки (БАД) Уронекст® в параллельных группах у женщин с циститом в стадии обострения.

## 4. Задачи исследования

Для достижения поставленной цели выполнены следующие задачи.

1. Оценка эффективности БАД Уронекст® у женщин с циститом в стадии обострения в профилактике последующих обострений рецидивирующего цистита в течение 3 мес наблюдения.
2. Оценка эффективности БАД Уронекст® у женщин с циститом в стадии обострения в купировании симптоматики обострения рецидивирующего цистита.
3. Оценка безопасности и переносимости БАД Уронекст® у женщин с циститом в стадии обострения.

## 5. Дизайн исследования

Проспективное клиническое исследование проводилось в 2 сравнительных параллельных группах.

1-я группа (контроль) получала Монурал® (фосфомицина трометамол) однократно 3 г для купирования обострения.

2-я группа (Уронекст®) получала Монурал® (фосфомицина трометамол) однократно 3 г для купирования обострения и Уронекст® 1 саше 1 раз в сутки в течение 7 дней, затем 7 дней перерыва и далее по данной схеме на протяжении 3 мес.

Общая продолжительность исследования для одного пациента составила не более 3 мес.

## 6. Основные и дополнительные исследуемые параметры

### 6.1. Первичный критерий эффективности

Доля пациентов, у которых отсутствовали рецидивы\* заболевания на визите 3.

---

\*Рецидивом считается случай с лабораторно подтвержденным обострением цистита (КОЕ более  $10^3$ /мл в результатах посева мочи) или успешным купированием симптоматики после самостоятельного применения фосфомицина трометамола.

## 6.2. Вторичные критерии эффективности

• Сумма разниц интенсивности боли по визуально-аналоговой шкале (ВАШ) в первые 3 сут после начала применения исследуемой терапии по сравнению с базальным значением (SPID<sub>0-3 day</sub>). Интенсивность боли (PI) оценивается по 100-миллиметровой ВАШ четырехкратно во временных точках 0 (непосредственно перед введением исследуемого препарата/препаратов сравнения) и через 6, 24, 48 и 72 ч. Разница интенсивности боли в каждой временной точке (PID<sub>t</sub>) рассчитывается по формуле:

$$PID_t = PI_0 - PI_t$$

Сумма разниц интенсивности боли в первые 3 сут после первого применения исследуемого препарата/препаратов сравнения рассчитывается по формуле:

$$SPID_{0-3 \text{ day}} = PID_{6h} + PID_{24h} + PID_{48h} + PID_{72h}$$

- Выраженность силы позыва мочеиспускания по 100-миллиметровой шкале после начала применения исследуемой терапии через 6, 24, 48 и 72 ч.
- Выраженность частоты мочеиспускания по 100-миллиметровой шкале после начала применения исследуемой терапии через 6, 24, 48 и 72 ч.
- Частота мочеиспусканий на основании дневника мочеиспускания в 1, 2 и 3-й дни наблюдения.
- Средний объем мочи на основании дневника мочеиспускания в 1, 2 и 3-й дни наблюдения.
- Доля пациенток с отсутствием роста микроорганизмов при бактериологическом исследовании мочи на визитах 2 и 3.
- Частота рецидивов в период с визита 1 по визит 3.
- Оценка комплаентности на визитах 2, 3.
- Изменение показателей по опроснику симптомов острого цистита (ACSS) относительно исходного значения на визитах 1, 2, 3.
- Изменение показателей по опроснику качества жизни по ВАШ относительно исходного значения на визитах 1, 2, 3.

## 7. Параметры безопасности

В качестве параметров безопасности оценивались:

- **жизненно важные показатели:** артериальное давление (АД), частота сердечных сокращений (ЧСС) и дыхания (ЧД), температура тела;
- **лабораторные показатели** (клинический и биохимический анализы крови, анализ мочи);

- **нежелательные (НЯ) и серьезные нежелательные явления (СНЯ).**

Фиксировались все НЯ и СНЯ, которые произошли с пациентом с момента приема первой дозы исследуемого препарата и до окончания исследования. СНЯ оценивались с момента подписания пациентом информированного согласия.

## 8. Схема исследования

**Таблица 3.** Расписание и временной график процедур, проводимых в ходе клинического исследования

Этап исследования / процедуры	Визит 1 (скрининг-рандомизация, начало первого курса терапии)	Визит 2 (по окончании первого курса терапии)	Визит 3 (финальная оценка, окончание курса терапии)	Дополнительный визит Рецидив	Дополнительный визит Пострецидив
1	2	3	4	5	6
Дни исследования	1	8 ± 1	84 ± 5	При необходимости	7 ± 1 (относительно визита «Рецидив») при необходимости
Информированное согласие	•				
Рандомизация	•				
Сбор и оценка жалоб	•	•	•	•	•
Сбор и оценка анамнеза (медицинского, хирургического, лекарственного)	•				
Оценка сопутствующей терапии	•	•	•	•	•

1	2	3	4	5	6
Критерии включения / невключения	•				
Критерии исключения		•	•	•	•
Демографические и антропометрические данные	•				
Физикальный осмотр (включая оценку АД, ЧСС, ЧД, t° С)	•	•	•	•	•
Общий урогинекологический осмотр, анализ заключения гинеколога	•			•	
Оценка дневника мочеиспускания		•			
Оценка по ВАШ	•	•	•		
Электрокардиография <sup>1</sup>			При наличии показаний		
Лабораторное обследование (клинический и биохимический анализы крови)	•	•		•	•
Общий анализ мочи с микроскопией осадка	•	•	•	•	•
УЗИ органов малого таза (при необходимости) <sup>1</sup>	•				
Бактериологическое исследование мочи (посев): степень бактериурии	•	•	•	•	•
Исследование антибиотикорезистентности штаммов в посевах мочи	•			•	
Оценка количества рецидивов на основании дневника пациента					

1	2	3	4	5	6
Серология (анализ крови на ВИЧ, сифилис, маркеры гепатитов В и С)	•				
Анализ мочи на беременность	•				
Выдача препарата, инструктаж	•				
Выдача дневника мочеиспускания, ВАШ (оценка боли, оценка качества жизни) и дневника пациента, инструктаж	•				
Контроль заполнения пациентом 100-миллиметровой ВАШ	•				
Возврат и учет препарата		•			
Возврат дневника мочеиспускания и 100-миллиметровой ВАШ, проверка и регистрация данных		•			
Контроль заполнения дневника пациента, возврат заполненных страниц дневника пациента, проверка и регистрация данных		•	•	•	•
Возврат дневника пациента					
Опросник симптомов острого цистита (ACSS), опросник качества жизни по ВАШ	•	•	•		
Регистрация НЯ/СНЯ		•	•	•	•



1	2	3	4	5	6
Оценка комплаентности		•		•	•
Замена выбывших пациентов		•	•	•	•

<sup>1</sup>По показаниям, в рамках рутинной клинической практики.

## 9. Отбор и исключение пациентов

### 9.1. Критерии включения в исследование

В исследование включались пациенты, отвечающие всем требованиям критериев включения:

- женщины в возрасте от 18 до 80 лет;
- пациенты, способные заполнить опросники и желающие принять участие в исследовании;
- цистит острый / в стадии обострения;
- готовность подписать форму информированного согласия на участие в исследовании;
- желание и способность пациентки выполнять требования протокола на протяжении всего исследования;
- согласие пациентки и партнера с сохраненным репродуктивным потенциалом использовать адекватные методы контрацепции (например, двойной барьерный метод) в течение всего периода исследования (включая период последующего наблюдения);
- наличие заключения гинеколога об отсутствии сопутствующих патологий, которые могут исказить результаты исследования, полученного в течение 6 мес до участия пациентки в исследовании;
- наличие в результатах анализов бактериологического исследования мочи, полученных в течение 7–10 дней до участия пациентки в исследовании, возбудителей инфекций НМП. Если результаты анализов бактериологического исследования мочи отсутствуют, то будут учитываться результаты анализов посева мочи, выполненных на визите 1.

## 9.2. Критерии невключения в исследование

Пациенты, у которых было обнаружено совпадение хотя бы по одному или более критериям, не включались в исследование:

- наличие признаков инфекции верхних мочевых путей, таких как температура тела выше 38 °С, боль в боку/пояснице или болезненность;
- отягощенный аллергологический анамнез;
- гиперчувствительность к любому из компонентов, входящих в состав исследуемых препаратов;
- наличие врожденных аномалий развития мочеполовых органов (экстрофии мочевого пузыря, гипоспадии, эписпадии);
- перенесенные оперативные вмешательства на органах мочеполовой системы;
- наличие на момент включения в исследование нейрогенной дисфункции мочевого пузыря, недержания мочи, склероза шейки мочевого пузыря, стриктуры уретры, камня/камней мочевого пузыря, рака и дивертикулов мочевого пузыря, а также других заболеваний мочеполовых органов, требующих проведения специализированного лечения;
- любое злокачественное новообразование в анамнезе;
- неудовлетворительный гликемический контроль (HbA1c  $\geq$  8 %) при сахарном диабете;
- наличие неконтролируемой инфекции в результате воздействия вируса иммунодефицита человека и/или активного гепатита;
- наркотическая или алкогольная зависимости в течение последних 5 лет;
- любое клинически значимое состояние, из-за которого, по мнению Исследователя, пациентка не может принимать участие в исследовании;
- беременность, лактация, планирование беременности в период проведения исследования;
- любые другие серьезные или неконтролируемые физические или ментальные состояния / заболевания, которые, по суждению Исследователя, могут подвергнуть пациентку высокому риску выведения ее из исследования, нарушить или опровергнуть его результаты или вероятно предотвратит пациентку от исполнения требований исследования или его завершения;
- участие в ином клиническом исследовании менее чем за 6 мес до начала исследования;
- любые другие условия, которые, по мнению Исследователя, могут указывать на то, что пациентка не подходит для участия в исследовании.

### 9.3. Критерии исключения из исследования

- Получение клинически незначимого (при одновременном отсутствии клинических симптомов) титра *E. coli* (КОЕ  $<10^2$ ) в изначальных результатах анализов посева мочи или результатах анализов посева мочи, выполненного на визите 1.
- Резистентность выявленного штамма к фосфомицину трометамолу.
- Отзыв пациенткой информированного согласия.
- Исследование прекращается досрочно по решению Спонсора.
- Потеря пациентки для последующего наблюдения (при пропуске визита лечащий врач пробует связаться с пациентом в течение 3 дней подряд путем телефонного звонка минимум 1 раз в сутки и направляет ему текстовое уведомление любым удобным способом; если попытки окажутся безуспешны (неполучение обратной связи по истечении недели от даты визита), пациент будет исключен из исследования).
- Продолжение участия пациентки в данном исследовании не соответствует интересам ее здоровья, по мнению Исследователя.
- Ошибочное включение пациента в исследование.
- Любое медицинское событие, которое, по мнению Исследователя, требует исключения пациента из исследования.
- Пациентка не следует предписаниям врача (комплаентность в отношении приема препаратов исследования по данным дневника пациентки менее 80 %).
- Применение запрещенной терапии.

## 10. Лечение субъектов исследования

Используемая терапия и продолжительность этапов исследования были следующими:

1-я группа (контроль) получала Монурал® (фосфомицина трометамол) однократно 3 г для купирования обострения;

2-я группа (Уронекст®) получала Монурал® (фосфомицина трометамол) однократно 3 г для купирования обострения и Уронекст® 1 саше 1 раз в сутки в течение 7 дней, затем 7 дней перерыва и далее по данной схеме на протяжении 3 мес.

Обе группы пациентов получали Монурал® по 1 пакету (3 г) внутрь натощак, за 2 ч до или после еды, не позднее чем за 7 ч до сна, после опорожнения мочевого пузыря, предварительно растворив в 1/3 стакана воды; курс лечения – 1 день.

Пациенты 2-й группы получали исследуемый препарат Уронекст® в домашних условиях по 1 саше (2,76 г) 1 раз в день, предварительно растворив в стакане воды (100 мл) комнатной температуры, во время еды курсом по 7 дней. Повторные курсы приема исследуемого препарата выполнялись через 7 дней на протяжении 3 мес от начала исследования.

## 10.1. Запрещенная терапия

В ходе исследования было запрещено использование следующих лекарственных препаратов:

- иммуномодуляторов / стимуляторов;
- нестероидных противовоспалительных средств (ибупрофена, диклофенака и др., в том числе мазей);
- антибактериальных препаратов, кроме препарата Монурал®;
- внутривезикулярного введения любых лекарственных средств (диметилсульфоксида и т.п.).

Если во время исследования потребовалось дополнительное назначение неразрешенных препаратов или препаратов, не предусмотренных протоколом, то в данном случае такие препараты могли быть назначены. Однако Спонсор исследования должен был быть проинформирован в течение 24 ч об отклонении от протокола. В таком случае пациент, дополнительно получивший неразрешенные препараты или препараты, не предусмотренные протоколом, должен быть исключен из исследования. Длительность наблюдения за этим пациентом устанавливалась Исследователем в зависимости от сроков разрешения состояния, вызвавшего необходимость применения препаратов, но не более 2 мес после окончания пациентом клинического исследования.

## 10.2. Разрешенная терапия

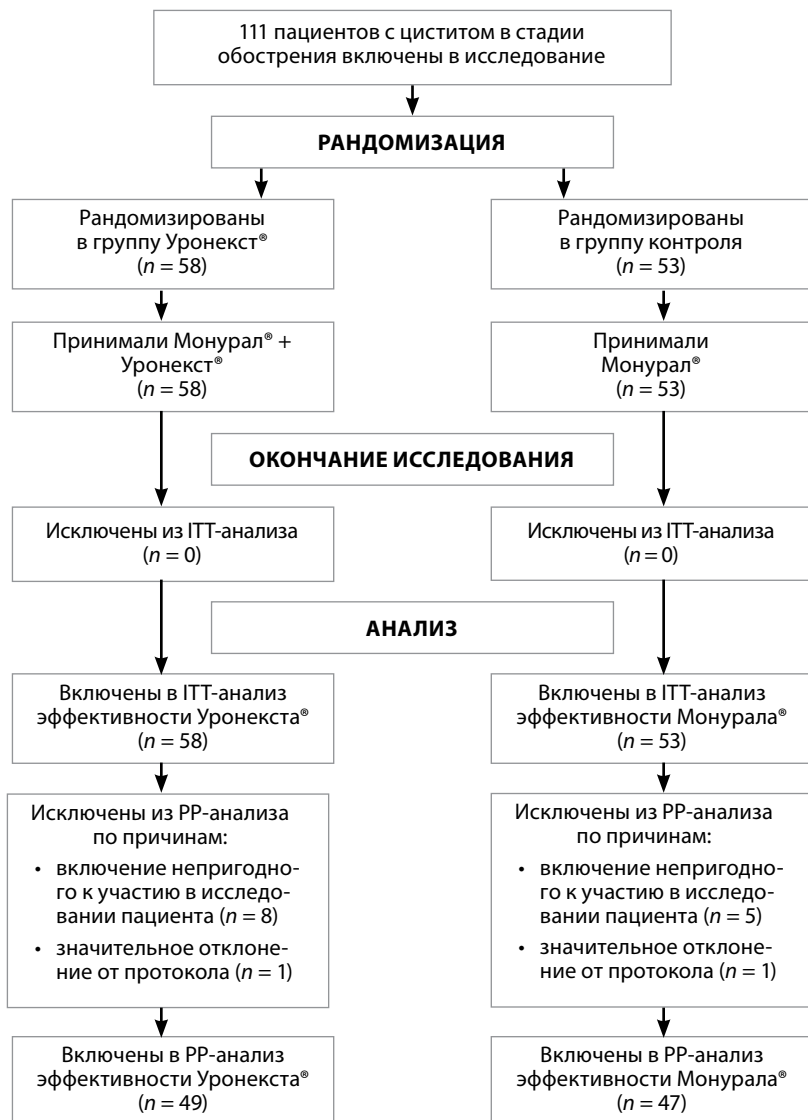
Пациенткам разрешено по рецепту врача при наличии типичной симптоматики обострения применять Монурал® 3,0 г.

# 11. Оценка эффективности

Эффективность оценивалась с использованием первичных и вторичных критериев эффективности (см.: б. Основные и дополнительные исследуемые параметры).

## 12. Статистический отчет

### 12.1. Распределение пациентов



## 12.2. Общая характеристика субъектов исследования

**Таблица 4.** Причины исключения и распределение пациентов по выборкам, *n* (%)

Выборка	Причины выбывания	Уронекст®, <i>n</i> = 58	Контроль, <i>n</i> = 53	<i>p</i>
Non-PP	Включение непригодного к участию в исследовании пациента	8 (13,8)	5 (9,4)	0,562
	Значительное отклонение от протокола	1 (1,7)	1 (1,9)	1,000
	Всего	9 (15,5)	6 (11,3)	0,587
Non-ITT + Non-PP		9 (15,5)	6 (11,3)	0,587

*Примечание.* Анализ данных проводился с помощью точного критерия Фишера.

**Таблица 5.** Распределение пациентов и причины исключения из выборок

№	Идентификатор пациента	Группа	Причины исключения
<b>Non-PP</b>			
<b>Включение непригодного к участию в исследовании пациента</b>			
1	Контроль	1002	Нет роста в посеве мочи
2	Уронекст®	1003	Нет роста в посеве мочи
3	Уронекст®	1005	Нет роста в посеве мочи
4	Уронекст®	1004	Отсутствие в посеве мочи возбудителя <i>E. coli</i>
5	Контроль	1006	Не соответствует критериям включения. В посеве мочи <i>E. coli</i> 10 <sup>2</sup> КОЕ/мл
6	Уронекст®	1008	Не соответствует критериям включения. Посев стерильный на первом визите
7	Уронекст®	1010	Посев мочи стерильный. Не соответствует критериям включения

№	Идентификатор пациента	Группа	Причины исключения
8	Контроль	1013	Заболела COVID-19. В посеве мочи <i>E. coli</i> 10 <sup>2</sup> КОЕ/мл. Исключена из исследования
9	Контроль	1029	Лейкоциты мочи – 0; в посеве мочи <i>Klebsiella</i> 10 <sup>2</sup> КОЕ/мл, не чувствительна к фосфомицину. Критерии невключения
10	Уронекст®	1030	Посев мочи стерильный. Выбыла из исследования
11	Контроль	1031	Посев мочи стерильный. Не соответствует критериям включения
12	Уронекст®	1032	Посев мочи стерильный. Не соответствует критериям включения
13	Уронекст®	10871	Аллергическая реакция на Уронекст®
<b>Значительное отклонение от протокола</b>			
14	Уронекст®	1023	В посеве мочи <i>Enterobacter cloacae</i> 10 <sup>6</sup> КОЕ/мл
15	Контроль	1024	Неявка на визит «Пострецидив». Пациентка заболела COVID-19

**Таблица 6.** Демографические и антропометрические характеристики пациентов по выборкам

Показатель	Группа Уронекст®	Контроль	Всего	Статистика
<b>Все включенные пациенты / ИТТ-анализ</b>				
	<i>n</i> = 58	<i>n</i> = 53	<i>n</i> = 111	
Возраст, лет				
Ср ± СО	52,3 ± 17,6	46,8 ± 16,6	49,7 ± 17,3	
Медиана	55,5	48	52	Z = 1,73
min-max	22-80	20-74	20-80	<i>p</i> = 0,0841
Q1-Q3	36-65	33-60	35-64	
95 % ДИ	47,6-56,9	42,2-51,4	46,4-52,9	
Масса тела, кг				
Ср ± СО	67,4 ± 12,7	63,8 ± 10,2	65,7 ± 11,6	
Медиана	67,0	64,0	65,0	t = 1,62
min-max	41-110	45-96	41-110	<i>p</i> = 0,1074
Q1-Q3	59-75	58-70	58-70	
95 % ДИ	64,1-70,7	61,0-66,7	63,5-67,9	
Рост, см				
Ср ± СО	164,0 ± 7,2	166,0 ± 4,8	164,9 ± 6,2	
Медиана	165,0	165,0	165,0	t = 1,72
min-max	145-181	155-180	145-181	<i>p</i> = 0,0885
Q1-Q3	160-169	162-170	161-169	
95 % ДИ	162,1-165,9	164,7-167,3	163,8-166,1	
Индекс массы тела, кг/м <sup>2</sup>				
Ср ± СО	25,1 ± 4,9	23,2 ± 3,8	24,2 ± 4,5	
Медиана	24,1	23,4	23,9	Z = 1,94
min-max	17,6-42,2	16,6-34,5	16,6-42,2	<i>p</i> = 0,0528
Q1-Q3	21,5-27,6	20,7-24,8	20,8-25,7	
95 % ДИ	23,8-26,4	22,1-24,2	23,4-25,0	
<b>PP-анализ</b>				
	<i>n</i> = 49	<i>n</i> = 47	<i>n</i> = 96	
Возраст, лет				
Ср ± СО	54,2 ± 16,5	45,9 ± 16,3	50,1 ± 16,8	
Медиана	56,0	46	51,5	Z = 2,39
min-max	22-80	20-74	20-80	<i>p</i> = 0,0167
Q1-Q3	44-66	31-59	36-64	
95 % ДИ	49,4-58,9	41,1-50,7	46,7-53,5	

Российское проспективное исследование по изучению эффективности и безопасности Уронекст® в параллельных группах у женщин с обострением хронического рецидивирующего цистита



Показатель	Группа Уронекст®	Контроль	Всего	Статистика
Масса тела, кг				
Ср ± СО	68,8 ± 12,9	64,1 ± 9,9	66,5 ± 11,7	t = 1,99
Медиана	69,0	65,0	66,0	p = 0,0495
min-max	41-110	45-96	41-110	
Q1-Q3	60-76	58-70	59-71	
95 % ДИ	65,0-72,5	61,2-67,0	64,1-68,8	
Рост, см				
Ср ± СО	163,7 ± 6,9	166,2 ± 4,6	164,9 ± 5,9	Z = 1,57
Медиана	165,0	165,0	165,0	p = 0,1175
min-max	145-174	155-180	145-180	
Q1-Q3	160-169	162-170	162-169	
95 % ДИ	161,8-165,7	164,8-167,5	163,7-166,1	
Индекс массы тела, кг/м <sup>2</sup>				
Ср ± СО	25,7 ± 5,1	23,2 ± 3,4	24,5 ± 4,5	Z = 2,40
Медиана	24,5	23,4	23,9	p = 0,0165
min-max	17,6-42,2	16,6-33,2	16,6-42,2	
Q1-Q3	22,0-28,6	20,8-24,8	21,3-25,8	
95 % ДИ	24,2-27,2	22,2-24,2	23,6-25,4	
<p><b>Примечание.</b> Ср ± СО – среднее значение и его стандартное отклонение, Q1-Q3 – 25 и 75 % квартили. Показатели анализировались с помощью t-критерия Стьюдента или критерия Вилкоксона. Результаты проверки на нормальность с помощью критерия Шапиро-Уилка:</p> <p>Total set / ИТТ (Уронекст®/контроль) возраст – p = 0,0043, p = 0,0173;  Total set / ИТТ (Уронекст®/контроль) масса тела – p = 0,1619, p = 0,2466;  Total set / ИТТ (Уронекст®/контроль) рост – p = 0,2067, p = 0,0928;  Total set / ИТТ (Уронекст®/контроль) индекс массы тела – p = 0,0015, p = 0,0115;  PP (Уронекст®/контроль) возраст – p = 0,0461, p = 0,0330;  PP (Уронекст®/контроль) масса тела – p = 0,3450, p = 0,1562;  PP (Уронекст®/контроль) рост – p = 0,0070, p = 0,0848;  PP (Уронекст®/контроль) индекс массы тела – p = 0,0092, p = 0,0884.</p>				

**Таблица 7.** Данные серологического анализа, *n* (%)

Показатель	Группа Уронекст®	Контроль	<i>p</i>
<b>Все включенные пациенты / ИТТ-анализ</b>	<b><i>n</i> = 58</b>	<b><i>n</i> = 53</b>	
ВИЧ,	–	–	–
Гепатит В	–	1 (1,9)	0,48
Сифилис	–	–	–
Гепатит С	2 (3,4)	2 (3,8)	1,0
<b>PP-анализ</b>	<b><i>n</i> = 49</b>	<b><i>n</i> = 47</b>	
ВИЧ	–	–	–
Гепатит В	–	1 (2,1)	1,0
Сифилис	–	–	–
Гепатит С	2 (4,1)	2 (4,3)	1,0
<i>Примечание.</i> Анализ данных проводился с помощью точного критерия Фишера.			

**Таблица 8.** Приверженность пациентов терапии, %

Показатель	Группа Уронекст®	Контроль
<b>Все включенные пациенты / ИТТ-анализ</b>	<b><i>n</i> = 56</b>	<b><i>n</i> = 22</b>
Комплаенс		
Ср ± СО	100,0 ± 0,0	100,0 ± 0,0
Медиана	100,0	100,0
min–max	100–100	100–100
Q1-Q3	100–100	100–100
95 % ДИ	–	–
<b>PP-анализ</b>	<b><i>n</i> = 48</b>	<b><i>n</i> = 19</b>
Комплаенс		
Ср ± СО	100,0 ± 0,0	100,0 ± 0,0
Медиана	100,0	100,0
min–max	100–100	100–100
Q1-Q3	100–100	100–100
95 % ДИ	–	–

**Таблица 9.** Сопутствующие заболевания участников исследования, *n* (%)

Система/орган/ класс	Заболевание	Все включенные пациенты / ИТТ-анализ		<i>p</i>
		Уронекст® <i>n</i> = 58	Контроль <i>n</i> = 53	
<b>Всего пациентов хотя бы с одним сопутствующим заболеванием</b>		<b>30 (51,7)</b>	<b>19 (35,8)</b>	<b>0,13</b>
Е. Болезни эндокринной системы, расстройства питания и нарушения обмена веществ	Ожирение E66.8	3 (5,2)	1 (1,9)	0,62
	Пациенты хотя бы с одним сопутствующим заболеванием данной группы	3 (5,2)	1 (1,9)	
Н. Болезни глаза и его придаточного аппарата	Глаукома H40	–	1 (1,9)	0,48
	Пациенты хотя бы с одним сопутствующим заболеванием данной группы	–	1 (1,9)	
I. Болезни системы кровообращения	Гипертоническая болезнь I11	27 (46,6)	14 (26,4)	0,032
	Пациенты хотя бы с одним сопутствующим заболеванием данной группы	27 (46,6)	14 (26,4)	
J. Болезни органов дыхания	Бронхиальная астма J45.9	2 (3,4)	–	0,50
	Пациенты хотя бы с одним сопутствующим заболеванием данной группы	2 (3,4)	–	
K. Болезни органов пищеварения	Хронический гастрит K29.5	4 (6,9)	4 (7,5)	1,00
	Язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки K26.7	1 (1,7)	–	
	Пациенты хотя бы с одним сопутствующим заболеванием данной группы	5 (8,6)	4 (7,5)	
N. Болезни мочеполовой системы	Бесплодие N97.9	1 (1,7)	–	1,00
	Пациенты хотя бы с одним сопутствующим заболеванием данной группы	1 (1,7)	–	

*Примечание.* Анализ проводился с помощью точного критерия Фишера.

**Таблица 10.** Сопутствующая терапия участников исследования, n (%)

Анатомическая область	Терапевтическая группа	Все включенные пациенты / ИТТ-анализ		p
		Уронекст®, n = 58	Контроль, n = 53	
<b>Всего пациентов, принимавших хотя бы 1 препарат сопутствующей терапии</b>		<b>45 (77,6)</b>	<b>43 (81,1)</b>	<b>0,82</b>
А. Пищеварительный тракт и обмен веществ	Другие спазмолитики в комбинации с анальгетиками A03DC	18 (31,0)	13 (24,5)	
	Пациенты, принимавшие хотя бы 1 препарат данной группы	18 (31,0)	13 (24,5)	0,53
С. Сердечно-сосудистая система	Другие кардиотонические средства C01CX	1 (1,7)	–	
	Препараты для лечения заболеваний сердца комбинированные другие C01EX	8 (13,8)	6 (11,3)	
	Прочие селективные блокаторы кальциевых каналов с преимущественным влиянием на сосуды C08CX	18 (31,0)	10 (18,9)	
	Пациенты, принимавшие хотя бы 1 препарат данной группы	21 (36,2)	10 (18,9)	0,06
D. Дерматологические препараты	Нитрофурана производные D08AF	14 (24,1)	17 (32,1)	
	Пациенты, принимавшие хотя бы 1 препарат данной группы	14 (24,1)	17 (32,1)	0,40
G. Мочеполовая система и половые гормоны	Препараты для лечения урологических заболеваний другие G04BX	14 (24,1)	14 (26,4)	
	Пациенты, принимавших хотя бы 1 препарат данной группы	14 (24,1)	14 (26,4)	0,83

Российское проспективное исследование по изучению эффективности и безопасности Уронекст® в параллельных группах у женщин с обострением хронического рецидивирующего цистита

Анатомическая область	Терапевтическая группа	Все включенные пациенты / ИТТ-анализ		p
		Уронекст®, n = 58	Контроль, n = 53	
J. Противомикробные препараты системного действия	Другие бета-лактамы антибактериальные препараты J01D	2 (3,4)	1 (1,9)	
	Цефалоспорины второго поколения J01DC	9 (15,5)	9 (17,0)	
	Комбинированные препараты сульфаниламидов и триметоприма, включая производные J01EE	1 (1,7)	–	
	Фторхинолоны J01MA	23 (39,7)	16 (30,2)	
	Другие антибактериальные препараты J01X	13 (22,4)	11 (20,8)	
	Препараты, активные в отношении микобактерий J04	–	1 (1,9)	
	Пациенты, принимавшие хотя бы 1 препарат данной группы	32 (55,2)	27 (50,9)	0,71

**Примечание.** Анализ проводился с помощью точного критерия Фишера.

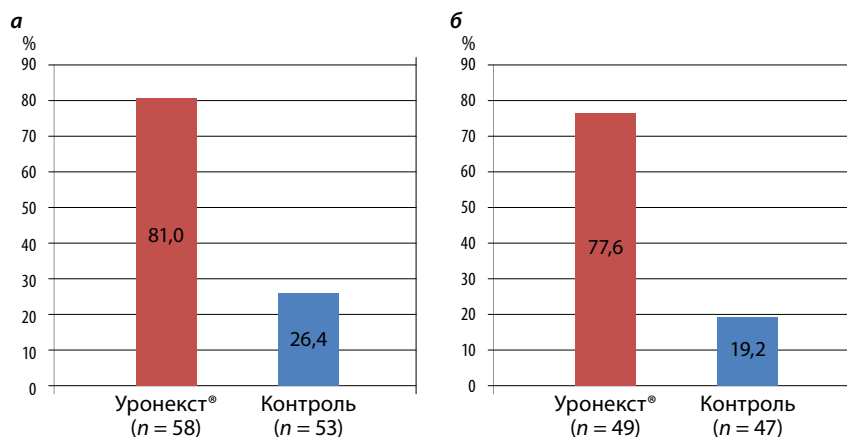
## 12.3. Критерии эффективности

### 12.3.1. Первичный критерий эффективности

**Таблица 11.** Распределение пациентов, у которых отсутствовали рецидивы заболевания на визите 3

Показатель	TS / ITT (n = 111)		PP (n = 96)	
	Уронекст® (n = 58)	Контроль (n = 53)	Уронекст® (n = 49)	Контроль (n = 47)
Число пациентов, n (%)	47 (81,0)	14 (26,4)	38 (77,6)	9 (19,2)
p	<0,0001		<0,0001	

*Примечание.* Статистические расчеты выполнены с использованием точного критерия Фишера.



**Рис. 1.** Доля пациентов, у которых отсутствовали рецидивы заболевания на визите 3: а – выборка «Все включенные пациенты / ITT-анализ»; б – выборка «PP-анализ»

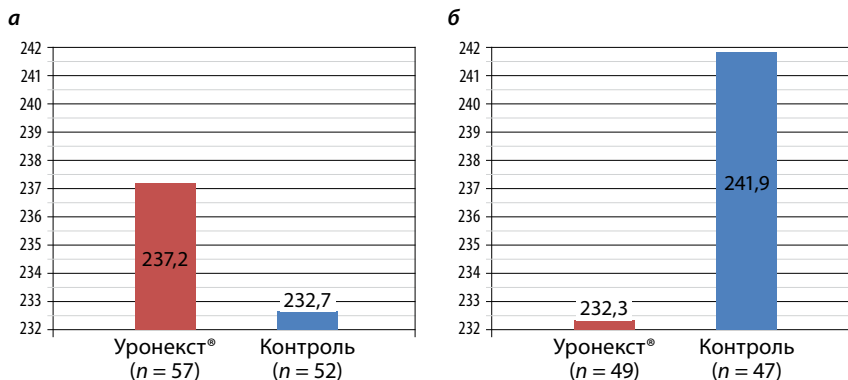
**Выводы:** доли пациентов, у которых отсутствовали рецидивы заболевания на визите 3, статистически значительно различаются.

### 12.3.2. Вторичные критерии эффективности

**Таблица 12.** Сумма разниц интенсивности боли по ВАШ в первые 3 сут после начала применения исследуемой терапии по сравнению с базальным значением

Показатель	TS / ITT (n = 111)		PP (n = 96)	
	Уронекст®	Контроль	Уронекст®	Контроль
Сумма разниц				
Ср ± СО	237,2 ± 84,7	232,7 ± 97,8	232,3 ± 79,0	241,9 ± 91,6
Медиана	220	260	220	265
min-max	35-397	50-390	35-375	55-390
Q1-Q3	180-305	160-317,5	192-300	165-318
95 % ДИ	214,8-259,7	205,4-259,9	209,7-255,0	215,0-268,8
n	57	52	49	47
Дельта между группами Уронекст® и контроля				
Ср ± СО	4,56 ± 91,17		-9,55 ± 85,38	
95 % ДИ	-30,10-39,22		-44,16-25,07	
Статистика	Z = 0,18 p = 0,86		Z = 0,63 p = 0,53	

**Примечание.** Ср ± СО – среднее значение и его стандартное отклонение, Q1-Q3 – 25 и 75 % квантили. Статистические расчеты выполнены с использованием критерия Вилкоксона. Результат проверки на нормальность с помощью критерия Шапиро-Уилка: выборка TS / ITT Уронекст® – p = 0,2335, контроль – p = 0,0146; выборка PP Уронекст® – p = 0,4139, контроль – p = 0,0347.

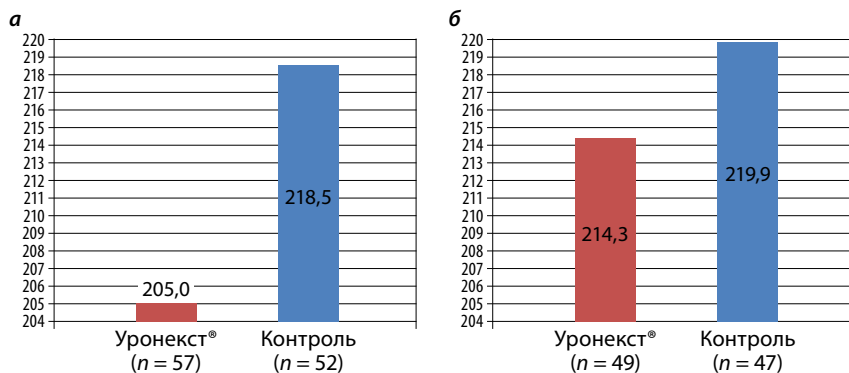


**Рис. 2.** Сумма разниц интенсивности боли по ВАШ в первые 3 сут после начала применения исследуемой терапии по сравнению с базальным значением: а – выборка «Все включенные пациенты / ITT-анализ»; б – выборка «PP-анализ»

**Выводы:** суммы разниц интенсивности боли по ВАШ в группах статистически не различаются.

**Таблица 13.** Выраженность силы позыва мочеиспускания по 100-миллиметровой шкале после начала применения исследуемой терапии через 6, 24, 48 и 72 ч

Показатель	ТС / ИТТ (n = 111)		РР (n = 96)	
	Уронекст®	Контроль	Уронекст®	Контроль
Сумма разниц				
Ср ± СО	205,0 ± 93,2	218,5 ± 91,7	214,3 ± 85,4	219,9 ± 85,3
Медиана	210	225	218	225
min-max	-10-380	50-367	-10-380	50-350
Q1-Q3	155-260	143,5-302,5	155-260	157-295
95 % ДИ	180,3-229,7	193,0-244,0	189,7-238,8	194,8-244,9
n	57	52	49	47
Дельта между группами Уронекст® и контроля				
Ср ± СО	-13,48 ± 92,46		-5,59 ± 85,38	
95 % ДИ	-48,63-21,67		-40,20-29,03	
Статистика	Z = 0,73 p = 0,47		t = 0,32 p = 0,75	
<b>Примечание.</b> Ср ± СО – среднее значение и его стандартное отклонение, Q1-Q3 – 25 и 75 % квантили. Статистические расчеты выполнены с использованием критерия Вилкоксона и t-критерия Стьюдента. Результат проверки на нормальность с помощью критерия Шапиро-Уилка: выборка ТС/ИТТ Уронекст® – p = 0,1304, контроль – p = 0,0440; выборка РР Уронекст® – p = 0,3770, контроль – p = 0,0558.				



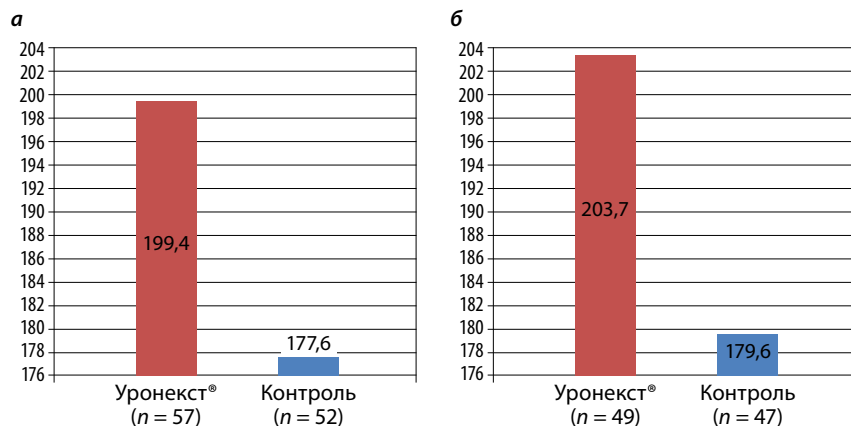
**Рис. 3.** Выраженность силы позыва мочеиспускания по 100-миллиметровой шкале после начала применения исследуемой терапии через 6, 24, 48 и 72 ч: а – выборка «Все включенные пациенты / ИТТ-анализ»; б – выборка «РР-анализ»

**Выводы:** выраженность силы позыва мочеиспускания по ВАШ в группах статистически не различается.



**Таблица 14.** Выраженность частоты мочеиспускания по 100-миллиметровой шкале после начала применения исследуемой терапии через 6, 24, 48 и 72 ч

Показатель	TS / ITT (n = 111)		PP (n = 96)	
	Уронекст®	Контроль	Уронекст®	Контроль
Сумма разниц				
Ср ± СО	199,4 ± 101,1	177,6 ± 106,4	203,7 ± 100,2	179,6 ± 103,9
Медиана	205	169,5	205	180
min-max	-84-382	-165-380	-84-382	-165-380
Q1-Q3	140-277	110,0-252,5	149-265	115-60
95 % ДИ	172,5-226,2	148,0-207,2	174,9-232,5	149,1-210,1
n	57	52	49	47
Дельта между группами Уронекст® и контроля				
Ср ± СО	21,75 ± 103,60		24,12 ± 102,00	
95 % ДИ	-17,65-61,16		-17,25-65,48	
Статистика	t = 1,09 p = 0,28		t = 1,16 p = 0,25	
<b>Примечание.</b> Ср ± СО – среднее значение и его стандартное отклонение, Q1-Q3 – 25 и 75 % квантили. Статистические расчеты выполнены с использованием критерия Вилкоксона и t-критерия Стьюдента. Результат проверки на нормальность с помощью критерия Шапиро-Уилка: выборка TS / ITT Уронекст® – p = 0,5598, контроль – p = 0,2728; выборка PP Уронекст® – p = 0,5422, контроль – p = 0,1813.				

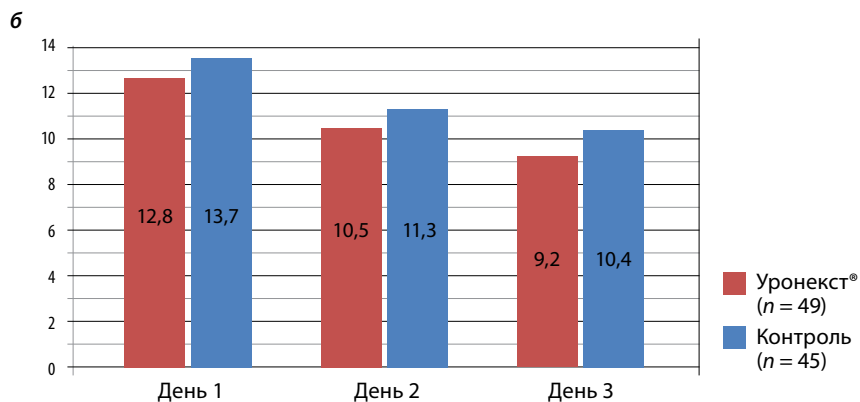
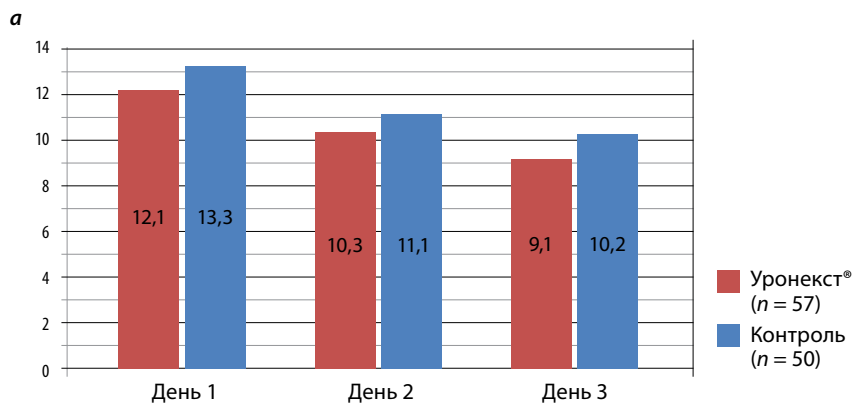


**Рис. 4.** Выраженность частоты мочеиспускания по 100-миллиметровой шкале после начала применения исследуемой терапии через 6, 24, 48 и 72 ч: а – выборка «Все включенные пациенты / ITT-анализ»; б – выборка «PP-анализ»

**Выводы:** выраженность частоты мочеиспускания по ВАШ в группах статистически не различается.

**Таблица 15.** Частота мочеиспусканий на основании дневника мочеиспускания в 1, 2 и 3-й дни наблюдения

Показатель	TS / ITT (n = 111)		PP (n = 96)	
	Уронекст®	Контроль	Уронекст®	Контроль
День 1				
Ср ± СО	12,1 ± 4,0	13,3 ± 3,5	12,8 ± 3,5	13,7 ± 3,4
Медиана	12	14	12	14
min-max	3-26	7-23	7-26	7-23
Q1-Q3	10-15	10-16	11-15	12-16
95 % ДИ	11,0-13,1	12,3-14,3	11,8-13,8	12,7-14,7
n	57	50	49	45
День 2				
Ср ± СО	10,3 ± 3,1	11,1 ± 3,5	10,5 ± 3,0	11,3 ± 3,3
Медиана	10	11	10	11
min-max	4-17	0-22	5-17	5-22
Q1-Q3	8-12	10-12	9-12	9,5-13
95 % ДИ	9,5-11,1	10,1-11,1	9,7-11,4	10,3-12,3
n	57	50	49	44
День 3				
Ср ± СО	9,1 ± 2,9	10,2 ± 3,7	9,2 ± 2,9	10,4 ± 3,5
Медиана	8	9	9	9,5
min-max	3-18	0-22	4-18	6-22
Q1-Q3	7-10	8-12	7-11	8-12
95 % ДИ	8,3-9,8	9,1-11,2	8,4-10,1	9,4-11,5
n	57	49	49	44
Статистика	«Группа»: F1/118 = 0,46; p = 0,50 «День»: F2/215 = 58,4; p < 0,0001 «Группа*День»: F2/215 = 0,43; p = 0,65 Ковариата «День 1»: F1/120 = 211,1; p < 0,0001		«Группа»: F1/102 = 1,25; p = 0,27 «День»: F2/187 = 69,3; p < 0,0001 «Группа*День»: F2/187 = 0,28; p = 0,76 Ковариата «День 1»: F1/104 = 161,6; p < 0,0001	
<p><b>Примечание.</b> Ср ± СО – среднее значение и его стандартное отклонение, Q1-Q3 – 25 и 75 % квантили. Статистические расчеты выполнены с использованием <b>ковариационного анализа</b>, где факторами выступали группа препарата, день, взаимодействие факторов группы и дня и ковариата «День 1».</p>				

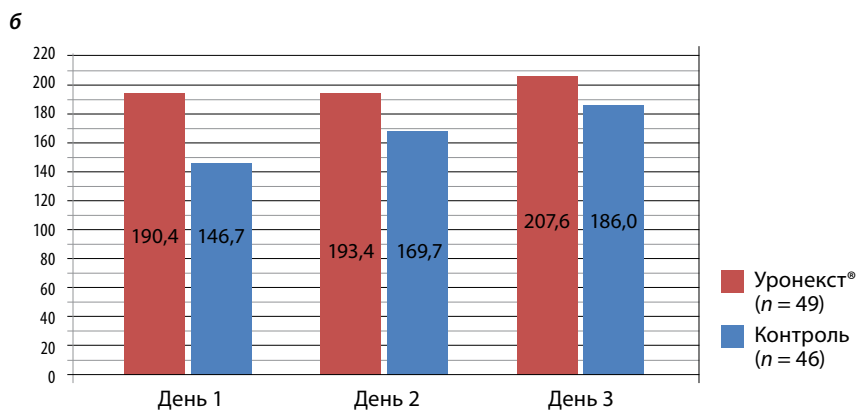
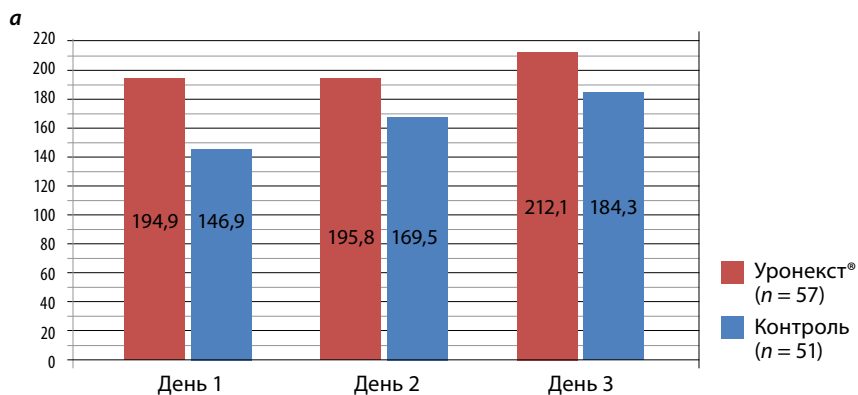


**Рис. 5.** Частота мочеиспусканий на основании дневника мочеиспускания в 1, 2 и 3-й дни наблюдения: *а* – выборка «Все включенные пациенты / ПТТ-анализ»; *б* – выборка «РР-анализ»

**Выводы:** частота мочеиспускания на основании дневника мочеиспускания в 1, 2 и 3-й дни наблюдения в группах статистически не различается.

**Таблица 16.** Средний объем мочи на основании дневника мочеиспускания в 1, 2 и 3-й дни наблюдения

Показатель	TS / ITT (n = 111)		PP (n = 96)	
	Уронекст®	Контроль	Уронекст®	Контроль
День 1				
Ср ± СО	194,9 ± 262,5	146,9 ± 53,7	190,4 ± 281,2	146,7 ± 56,2
Медиана	138	135	130	130
min-max	9-1707	67,1-383,3	9-1707	67,1-383,3
Q1-Q3	101,3-180	115,6-170	95-159,4	110-170
95 % ДИ	125,2-264,5	131,8-162,0	109,7-271,2	130,1-163,4
n	57	51	49	46
День 2				
Ср ± СО	195,8 ± 162,4	169,5 ± 47,2	193,4 ± 172,9	169,7 ± 46,3
Медиана	176,2	159	176,2	165
min-max	38,8-1250	72-278,1	38,8-1250	72-278,1
Q1-Q3	120-212,5	133,3-205,5	110,7-200	133,3-205,5
95 % ДИ	152,7-238,9	156,1-182,9	143,8-243,1	155,8-183,6
n	57	50	49	45
День 3				
Ср ± СО	212,1 ± 149,4	184,3 ± 54,8	207,6 ± 154,8	186,0 ± 56,2
Медиана	195,5	180	195,5	185
min-max	50-1150	76,6-331,4	50-1150	76,6-331,4
Q1-Q3	142,7-231,3	143-218,8	142,7-228	143-218,8
95 % ДИ	172,5-251,8	168,7-199,9	163,1-252,0	169,1-202,9
n	57	50	49	45
Статистика	«Группа»: $F1/124 = 0,19$ ; $p = 0,66$ «День»: $F2/219 = 2,27$ ; $p = 0,11$ «Группа*День»: $F2/219 = 0,50$ ; $p = 0,60$ Ковариата «День 1»: $F1/128 = 274,9$ ; $p < 0,0001$		«Группа»: $F1/109 = 0,08$ ; $p = 0,78$ «День»: $F2/193 = 1,93$ ; $p = 0,15$ «Группа*День»: $F2/193 = 0,39$ ; $p = 0,68$ Ковариата «День 1»: $F1/113 = 248,1$ ; $p < 0,0001$	
<p><b>Примечание.</b> Ср ± СО – среднее значение и его стандартное отклонение, Q1-Q3 – 25 и 75 % квантили. Статистические расчеты выполнены с использованием ковариационного анализа, где факторами выступали группа препарата, день, взаимодействие факторов группы и дня и ковариата «День 1».</p>				



**Рис. 6.** Средний объем мочи на основании дневника мочеиспускания в 1, 2 и 3-й дни наблюдения: *а* – выборка «Все включенные пациенты / ИТТ-анализ»; *б* – выборка «PP-анализ»

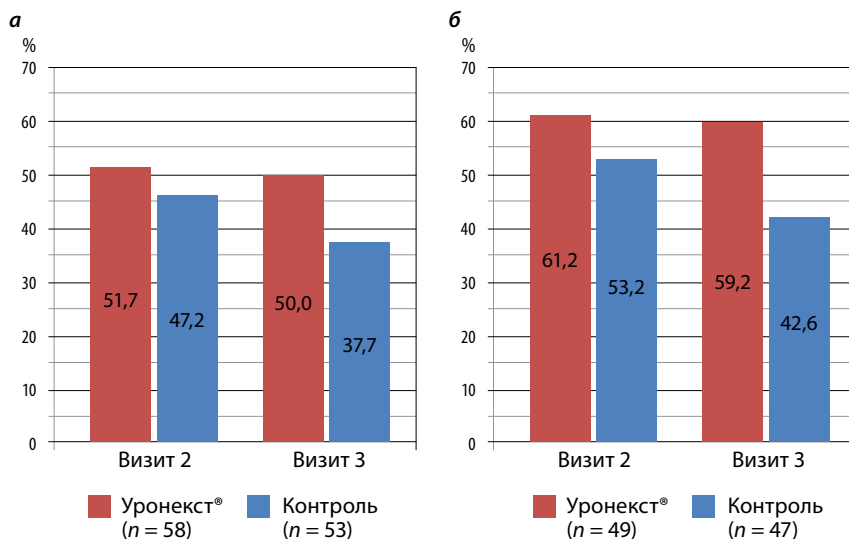
**Выводы:** средний объем мочи на основании дневника мочеиспускания в 1, 2 и 3-й дни наблюдения в группах статистически не различается.

**Таблица 17.** Доля пациенток с отсутствием роста микроорганизмов при бактериологическом исследовании мочи на визитах 2 и 3

Визит	ТС / ИТТ (n = 111)		P	РР (n = 96)		P
	Уронекст® (n = 58)	Контроль (n = 53)		Уронекст® (n = 49)	Контроль (n = 47)	
Визит 2	30 (51,7)	25 (47,2)	0,71	30 (61,2)	25 (53,2)	0,54
Визит 3	29 (50,0)	20 (37,7)	0,25	29 (59,2)	20 (42,6)	0,15

*Примечание.* Статистические расчеты выполнены с использованием точного критерия Фишера.

Российское проспективное исследование по изучению эффективности и безопасности Уронекст® в параллельных группах у женщин с обострением хронического рецидивирующего цистита

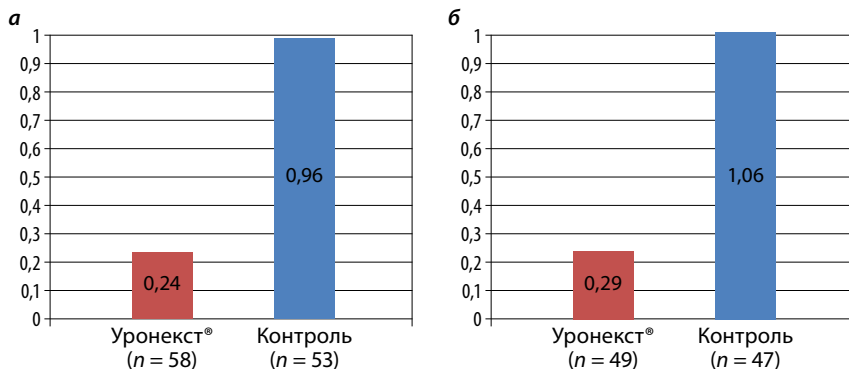


**Рис. 7.** Доля пациенток с отсутствием роста микроорганизмов при бактериологическом исследовании мочи на визитах 2 и 3: а – выборка «Все включенные пациенты / ИТТ-анализ»; б – выборка «РР-анализ»

**Вывод:** доли пациенток с отсутствием роста микроорганизмов при бактериологическом исследовании мочи на визитах 2 и 3 в группах статистически не различаются.

**Таблица 18.** Частота рецидивов\* в период с визита 1 по визит 3.

Показатель	TS / ITT (n = 111)		PP (n = 96)	
	Уронекст®	Контроль	Уронекст®	Контроль
Сумма разниц				
Ср ± СО	0,24 ± 0,54	0,96 ± 0,71	0,29 ± 0,58	1,06 ± 0,67
Медиана	0	1	0	1
min-max	0-2	0-2	0-2	0-2
Q1-Q3	0-0	0-1	0-0	1-2
95 % ДИ	0,10-0,38	0,77-1,16	0,12-0,45	0,87-1,26
n	58	53	49	47
Дельта между группами Уронекст® и контроля				
Ср ± СО	-0,72 ± 0,62		-0,78 ± 0,63	
95 % ДИ	-0,96; -0,49		-1,03; -0,52	
Статистика	Z = 5,59 p < 0,0001		Z = 5,46 p < 0,0001	
<b>Примечание.</b> Ср ± СО – среднее значение и его стандартное отклонение, Q1-Q3 – 25 и 75 % квантили. Статистические расчеты выполнены с использованием критерия Вилкоксона.				



**Рис. 8.** Частота рецидивов в период с визита 1 по визит 3: а – выборка «Все включенные пациенты / ITT-анализ»; б – выборка «PP-анализ»

**Вывод:** частота рецидивов в период с визита 1 по визит 3 в группах статистически различается.

\*Рецидивом считается случай с лабораторно подтвержденным обострением цистита (КОЕ > 10<sup>3</sup>/мл в результатах посева мочи) или успешным купированием симптоматики после самостоятельного применения фосфомицина трометамола.

**Таблица 19.** Оценка характерных типичных симптомов по опроснику симптомов острого цистита (ACSS)

Показатель	TS / ИТТ (n = 111)		PP (n = 96)	
	Уронекст®	Контроль	Уронекст®	Контроль
<b>Визит 1</b>				
Ср ± СО	12,2 ± 3,7	13,2 ± 2,6	11,9 ± 3,9	13,6 ± 2,5
Медиана	11,5	12	11	13
min-max	6-18	9-18	6-18	10-18
Q1-Q3	9-15	11-15	9-15	12-15
95 % ДИ	11,2-13,2	12,4-13,9	10,8-13,0	12,8-14,3
n	58	53	49	47
<b>Визит 2</b>				
Ср ± СО	2,7 ± 2,2	4,6 ± 4,1	2,8 ± 2,4	4,7 ± 4,3
Медиана	2	3	2	3
min-max	0-11	0-16	0-11	0-16
Q1-Q3	1-4	2-8	1-4	2-8
95 % ДИ	2,2-3,3	3,4-5,7	2,1-3,5	3,4-6,0
n	57	52	49	47
<b>Визит 3</b>				
Ср ± СО	1,3 ± 1,8	2,4 ± 2,7	1,3 ± 1,8	2,4 ± 2,7
Медиана	1	2	1	2
min-max	0-8	0-10	0-8	0-10
Q1-Q3	0-2	0-3	0-2	0-3
95 % ДИ	0,8-1,9	1,6-3,2	0,8-1,9	1,6-3,2
n	49	45	49	45
<b>Дельта между визитами 1 и 2</b>				
Ср ± СО	9,4 ± 4,4	8,6 ± 4,7	9,1 ± 4,6	8,9 ± 4,8
Медиана	9	9	9	9
min-max	-1-18	-3-16	-1-18	-3-16
Q1-Q3	6-13	5-12,5	6-13	4-13
95 % ДИ	8,2-10,5	7,3-9,9	7,8-10,4	7,4-10,3
n	57	52	49	45
<b>Дельта между группами Уронекст® и контроля (визит 1 vs визит 2)</b>				
Ср ± СО	0,72 ± 4,53		0,27 ± 4,73	
95 % ДИ	-1,00-2,44		-1,65-2,19	
<b>Статистика</b>	Z = 0,58 p = 0,57		Z = 0,01 p = 0,99	
<b>Дельта между визитами 1 и 3</b>				
Ср ± СО	10,6 ± 4,6	11,1 ± 3,4	10,6 ± 4,6	11,1 ± 3,4
Медиана	10	11	10	11
min-max	-1-18	2-18	-1-18	2-18
Q1-Q3	7-15	9-13	7-15	9-13
95 % ДИ	9,3-11,9	10,0-12,1	9,3-11,9	10,0-12,1
n	49	45	49	45



Показатель	TS / ИТТ (n = 111)		PP (n = 96)	
	Уронекст®	Контроль	Уронекст®	Контроль
Дельта между группами Уронекст® и контроля (визит 1 vs визит 3) Ср ± СО 95 % ДИ	-0,50 ± 4,06 -2,16-1,17		-0,50 ± 4,06 -2,16-1,17	
Статистика	Z = 0,89 p = 0,37		Z = 0,89 p = 0,37	
<p><b>Примечание.</b> Ср ± СО – среднее значение и его стандартное отклонение, Q1-Q3 – 25 и 75 % квантили. Статистические расчеты выполнены с использованием критерия Вилкоксона.</p> <p>Результат проверки на нормальность с помощью критерия Шапиро–Уилка:  визит 1 vs визит 2: выборка TS / ИТТ Уронекст® – p = 0,6867, контроль – p = 0,0474;  выборка PP Уронекст® – p = 0,5759, контроль – p = 0,0154;  визит 1 vs визит 3: выборка TS / ИТТ Уронекст® – p = 0,0267, контроль – p = 0,2606;  выборка PP Уронекст® – p = 0,0267, контроль – p = 0,2606.</p>				

**Вывод:** изменение характерных типичных симптомов по опроснику ACSS на визитах 2 и 3 по сравнению с исходными значениями значимо не различается в группах Уронекст® и контроль ни в выборке ИТТ, ни в выборке PP.

**Таблица 20.** Оценка дифференциальных симптомов по опроснику симптомов острого цистита (ACSS)

Показатель	TS / ИТТ (n = 111)		PP (n = 96)	
	Уронекст®	Контроль	Уронекст®	Контроль
Визит 1				
Ср ± СО	0,2 ± 0,4	0,2 ± 0,5	0,1 ± 0,4	0,1 ± 0,3
Медиана	0	0	0	0
min-max	0-2	0-2	0-2	0-2
Q1-Q3	0-0	0-0	0-0	0-0
95 % ДИ	0,1-0,3	0,0-0,3	0,0-0,3	0,0-0,2
n	58	53	49	47
Визит 2				
Ср ± СО	0 ± 0	0,1 ± 0,2	0 ± 0	0,1 ± 0,2
Медиана	0	0	0	0
min-max	0-0	0-1	0-0	0-1
Q1-Q3	0-0	0-0	0-0	0-0
95 % ДИ	-	0,0-0,1	-	0,0-0,1
n	57	51	49	46

Показатель	TS / ITT (n = 111)		PP (n = 96)	
	Уронекст®	Контроль	Уронекст®	Контроль
Визит 3				
Ср ± СО	0 ± 0	0 ± 0	0 ± 0	0 ± 0
Медиана	0	0	0	0
min-max	0-0	0-0	0-0	0-0
Q1-Q3	0-0	0-0	0-0	0-0
95 % ДИ	-	-	-	-
n	48	45	48	45
Дельта между визитами 1 и 2				
Ср ± СО	0,2 ± 0,4	0,1 ± 0,5	0,1 ± 0,4	0,0 ± 0,4
Медиана	0	0	0	0
min-max	0-2	-1-2	0-2	-1-2
Q1-Q3	0-0	0-0	0-0	0-0
95 % ДИ	0,1-0,3	-0,1-0,2	0,0-0,3	-0,1-0,1
n	57	51	49	46
Дельта между группами Уронекст® и контроля (визит 1 vs визит 2)				
Ср ± СО	0,12 ± 0,45		0,14 ± 0,41	
95 % ДИ	-0,05-0,29		-0,03-0,31	
Статистика	Z = 1,52 p = 0,13		Z = 2,02 p = 0,0429	
Дельта между визитами 1 и 3				
Ср ± СО	0,1 ± 0,4	0,1 ± 0,3	0,1 ± 0,4	0,1 ± 0,3
Медиана	0	0	0	0
min-max	0-2	0-2	0-2	0-2
Q1-Q3	0-0	0-0	0-0	0-0
95 % ДИ	0,0-0,3	0,0-0,2	0,0-0,3	0,0-0,2
n	48	45	48	45
Дельта между группами Уронекст® и контроля (визит 1 vs визит 3)				
Ср ± СО	0,08 ± 0,37		0,08 ± 0,37	
95 % ДИ	-0,08-0,23		-0,08-0,23	
Статистика	Z = 1,34 p = 0,18		Z = 1,34 p = 0,18	
<b>Примечание.</b> Ср ± СО – среднее значение и его стандартное отклонение, Q1-Q3 – 25 и 75 % квантили. Статистические расчеты выполнены с использованием критерия Вилкоксона.				

**Выводы:** изменение дифференциальных симптомов по опроснику ACSS значительно различается в группах Уронекст® и контроль в выборке PP на визите 2 по сравнению с исходными значениями и не различается в выборке ITT. Также значимые различия отсутствуют на визите 3 по сравнению с исходными значениями в обеих выборках.

**Таблица 21.** Оценка качества жизни по опроснику симптомов острого цистита (ACSS)

Показатель	TS / ITT (n = 111)		PP (n = 96)	
	Уронекст®	Контроль	Уронекст®	Контроль
<b>Визит 1</b>				
Ср ± СО	7,9 ± 1,5	7,9 ± 1,4	7,8 ± 1,6	8,0 ± 1,3
Медиана	9	9	9	9
min-max	3-9	4-9	3-9	6-9
Q1-Q3	7-9	6-9	6-9	6-9
95 % ДИ	7,5-8,3	7,5-8,3	7,3-8,3	7,6-8,4
n	58	53	49	47
<b>Визит 2</b>				
Ср ± СО	1,9 ± 2,0	3,0 ± 2,4	1,9 ± 2,1	3,1 ± 2,4
Медиана	1	3	1	3
min-max	0-9	0-9	0-9	0-9
Q1-Q3	0-3	1-5	0-3	1-5
95 % ДИ	1,3-2,4	2,4-3,7	1,3-2,5	2,5-3,8
n	57	52	49	47
<b>Визит 3</b>				
Ср ± СО	0,8 ± 1,4	2,0 ± 1,9	0,8 ± 1,4	2,0 ± 1,9
Медиана	0	1	0	1
min-max	0-6	0-6	0-6	0-6
Q1-Q3	0-1	0-3	0-1	0-3
95 % ДИ	0,4-1,2	1,4-2,6	0,4-1,2	1,4-2,6
n	49	45	49	45
<b>Дельта между визитами 1 и 2</b>				
Ср ± СО	6,0 ± 2,6	4,9 ± 2,6	5,9 ± 2,7	4,9 ± 2,7
Медиана	6	5	6	5
min-max	-3-9	-1-9	-3-9	-1-9
Q1-Q3	4-8	3-6	4-8	3-6
95 % ДИ	5,3-6,7	4,2-5,6	5,2-6,7	4,1-5,6
n	57	52	49	47
<b>Дельта между группами Уронекст® и контроля (визит 1 vs визит 2)</b>				
Ср ± СО	1,10 ± 2,59		1,09 ± 2,70	
95 % ДИ	-0,11-2,08		-0,01-2,18	
<b>Статистика</b>	Z = 2,29 p = 0,0220		Z = 2,05 p = 0,0404	
<b>Дельта между визитами 1 и 3</b>				
Ср ± СО	7,0 ± 2,1	6,0 ± 2,4	7,0 ± 2,1	6,0 ± 2,4
Медиана	7	6	7	6
min-max	1-9	0-9	1-9	0-9
Q1-Q3	6-9	5-8	6-9	5-8
95 % ДИ	6,4-7,6	5,2-6,7	6,4-7,6	5,2-6,7
n	49	45	49	45

Российское проспективное исследование по изучению эффективности и безопасности Уронекст® в параллельных группах у женщин с обострением хронического рецидивирующего цистита

Показатель	TS / ИТТ (n = 111)		PP (n = 96)	
	Уронекст®	Контроль	Уронекст®	Контроль
Дельта между группами Уронекст® и контроля (визит 1 vs визит 3) Ср ± СО 95 % ДИ	1,02 ± 2,27 -0,09-1,95		1,02 ± 2,27 -0,09-1,95	
Статистика	Z = 2,31 p = 0,0210		Z = 2,31 p = 0,0210	
<b>Примечание.</b> Ср ± СО – среднее значение и его стандартное отклонение, Q1-Q3 – 25 и 75 % квантили. Статистические расчеты выполнены с использованием критерия Вилкоксона. Результат проверки на нормальность с помощью критерия Шапиро-Уилка: визит 1 vs визит 2: выборка TS / ИТТ Уронекст® – p = 0,0002, контроль – p = 0,0530; выборка PP Уронекст® – p = 0,0004, контроль – p = 0,0675; визит 1 vs визит 3: выборка TS / ИТТ Уронекст® – p < 0,0001, контроль – p = 0,0011; выборка PP Уронекст® – p < 0,0001, контроль – p = 0,0011.				

**Вывод:** изменение качества жизни по опроснику ACSS на визитах 2 и 3 по сравнению с исходными значениями значимо различается в группах Уронекст® и контроль во всех выборках. В группе Уронекст® наблюдалось достоверно более выраженное улучшение качества жизни по сравнению с группой контроля.

**Таблица 22.** Оценка динамики по опроснику симптомов острого цистита (ACSS)

Показатель	TS / ИТТ (n = 111)		PP (n = 96)	
	Уронекст®	Контроль	Уронекст®	Контроль
<b>Визит 2</b> Ср ± СО Медиана min-max Q1-Q3 95 % ДИ n	0,9 ± 0,8 1 0-4 0-1 0,7-1,1 56	1,5 ± 1,0 1 0-4 1-2 1,2-1,7 51	0,9 ± 0,8 1 0-4 0-1 0,7-1,1 48	1,5 ± 1,0 1 0-4 1-2 1,2-1,7 46
<b>Визит 3</b> Ср ± СО Медиана min-max Q1-Q3 95 % ДИ n	0,5 ± 0,7 0 0-3 0-1 0,3-0,6 48	1,2 ± 1,1 1 0-3 0-2 0,9-1,5 45	0,5 ± 0,7 0 0-3 0-1 0,3-0,6 48	1,2 ± 1,1 1 0-3 0-2 0,9-1,5 45

Показатель	TS / ITT (n = 111)		PP (n = 96)	
	Уронекст®	Контроль	Уронекст®	Контроль
Дельта между группами Уронекст® и контроля на визите 2 Ср ± СО 95 % ДИ	-0,54 ± 0,90 -0,89; -0,19		-0,56 ± 0,91 -0,93; -0,19	
Статистика	Z = 3,01 p = 0,0026		Z = 2,98 p = 0,0029	
Дельта между группами Уронекст® и контроля на визите 3 Ср ± СО 95 % ДИ	-0,72 ± 0,87 -1,08-0,36		-0,72 ± 0,87 -1,08-0,36	
Статистика	Z = 3,49 p = 0,0005		Z = 3,49 p = 0,0005	
<i>Примечание.</i> Ср ± СО – среднее значение и его стандартное отклонение, Q1-Q3 – 25 и 75 % квантили. Статистические расчеты выполнены с использованием критерия Вилкоксона.				

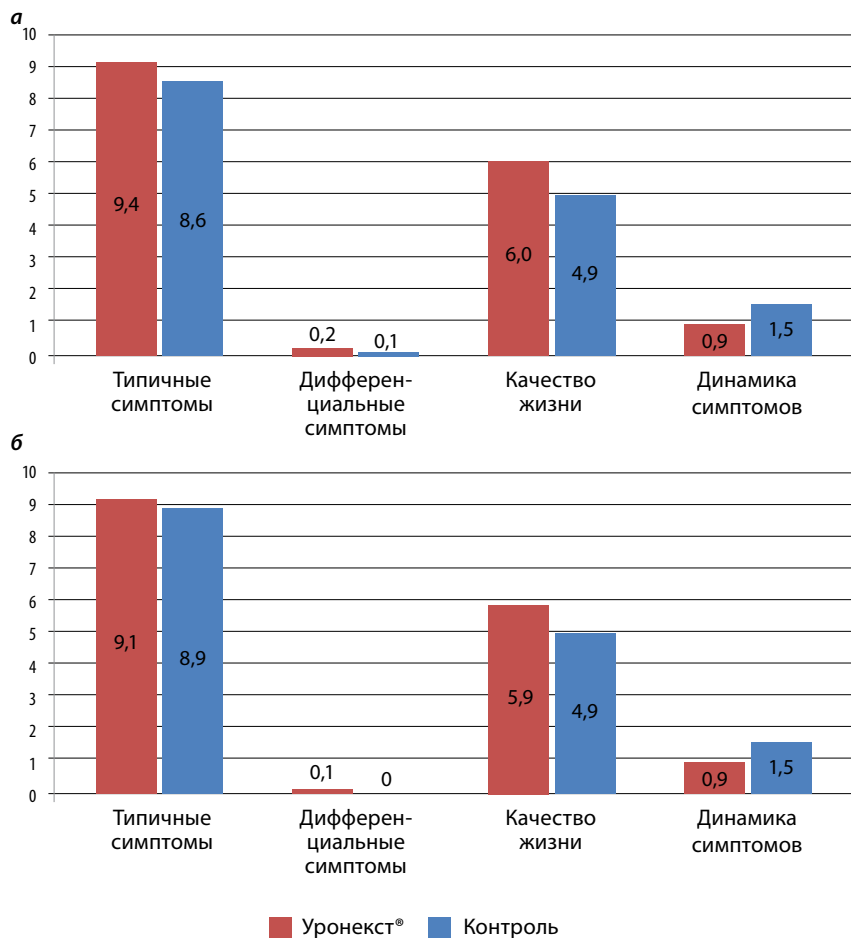
**Вывод:** динамика по опроснику ACSS значимо различается в группах Уронекст® и контроль во всех выборках на соответствующих визитах. В группе Уронекст® наблюдалось значимо более выраженное улучшение симптомов.

**Таблица 23.** Оценка дополнительной информации об осложняющих факторах по опроснику симптомов острого цистита (ACSS)

Показатель	TS / ITT (n = 111)		PP (n = 96)	
	Уронекст®	Контроль	Уронекст®	Контроль
Менструальные выделения, n (%)				
визит 1	-	-	-	-
визит 2	1 (1,7)	-	1 (2,0)	-
визит 3	1 (1,7)	-	1 (2,0)	-
Статистика	CMH = 1,83; p = 0,18		CMH = 1,88; p = 0,17	
Предменструальный синдром, n (%)				
визит 1	-	1 (1,9)	-	-
визит 2	1 (1,7)	-	-	-
визит 3	1 (1,7)	-	1 (2,0)	-
Статистика	CMH = 0,25; p = 0,62		CMH = 0,94; p = 0,33	

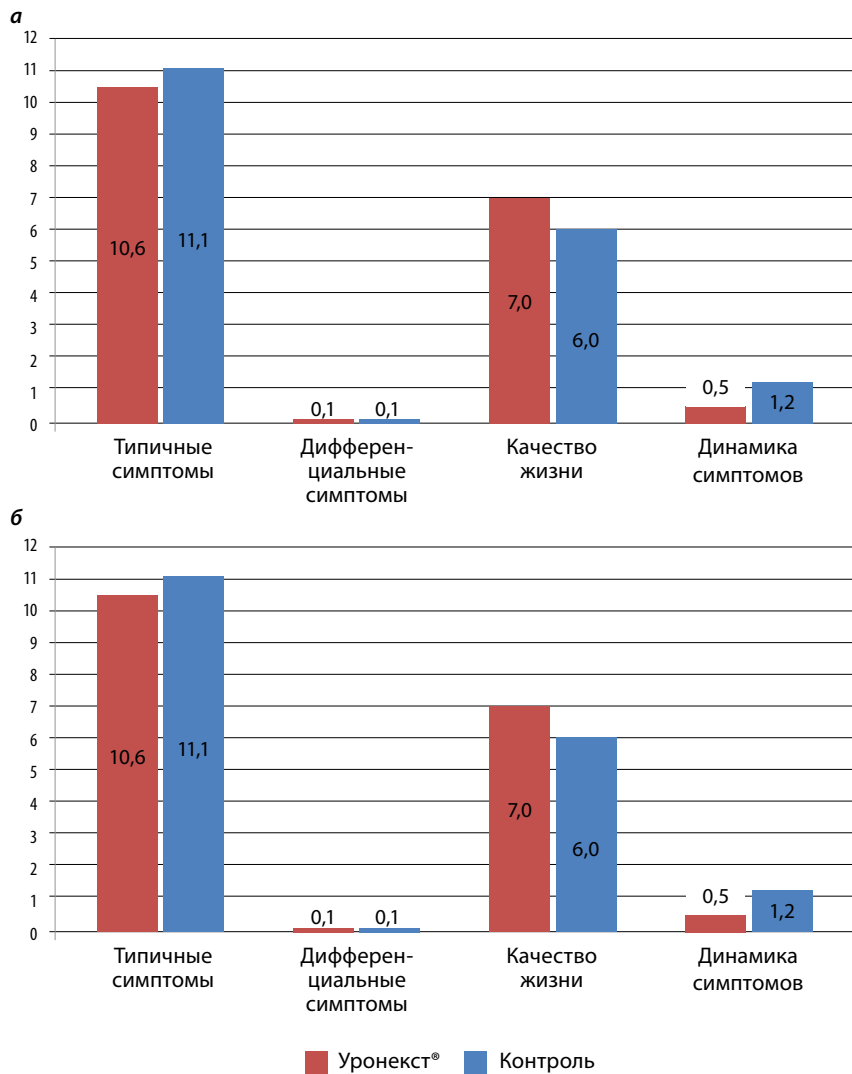
Показатель	TS / ITT (n = 111)		PP (n = 96)	
	Уронекст®	Контроль	Уронекст®	Контроль
Признаки климактерического синдрома, n (%)				
визит 1	2 (3,4)	–	2 (4,1)	–
визит 2	–	–	–	–
визит 3	1 (1,7)	–	1 (2,0)	–
Статистика	CMH = 2,81; p = 0,09		CMH = 2,87; p = 0,09	
Беременность, n (%)				
визит 1	–	–	–	–
визит 2	–	1 (1,9)	–	1 (2,0)
визит 3	2 (3,4)	–	2 (4,1)	–
Статистика	CMH = 0,26; p = 0,61		CMH = 0,27; p = 0,60	
Сахарный диабет, выявленный ранее, n (%)				
визит 1	1 (1,7)	1 (1,9)	1 (1,7)	1 (1,9)
визит 2	–	–	–	–
визит 3	1 (1,7)	–	1 (1,7)	–
Статистика	CMH = 0,25; p = 0,62		CMH = 0,27; p = 0,60	
<i>Примечание.</i> Статистические расчеты выполнены с использованием критерия Кохрана–Мантеля–Хензеля (Cochran–Mantel–Haenszel)				

**Вывод:** дополнительная информация об осложняющих факторах по опроснику ACSS значимо не различается в группах Уронекст® и контроль во всех выборках.



**Рис. 9.** Опросник симптомов острого цистита (ACSS): а – выборка «Все включенные пациенты / ИТТ-анализ»; б – выборка «РР-анализ»

**Выводы:** из 3 доменов опросника симптомов острого цистита (ACSS) в группах статистически различается только оценка качества жизни и динамика симптомов.



**Рис. 10.** Опросник симптомов острого цистита (ACSS) визит 1 vs визит 3: а – выборка «Все включенные пациенты / ИТТ-анализ»; б – выборка «PP-анализ»

**Выводы:** из 3 доменов опросника симптомов острого цистита (ACSS) в группах статистически различается только оценка качества жизни и динамика симптомов.



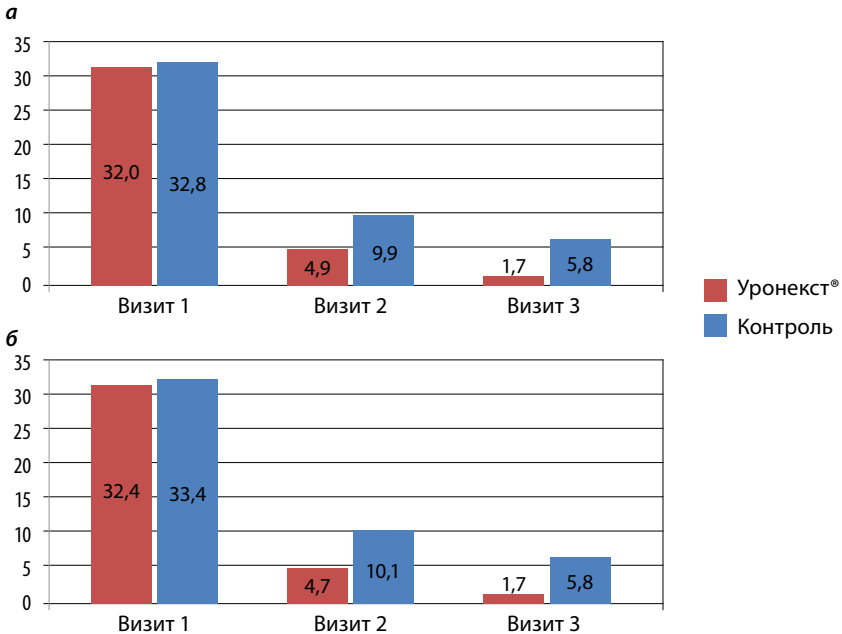
**Таблица 24.** Изменение показателей по опроснику качества жизни по ВАШ

Показатель	TS / ITT (n = 111)		PP (n = 96)	
	Уронекст®	Контроль	Уронекст®	Контроль
<b>Визит 2</b>				
Ср ± СО	32,0 ± 7,0	32,8 ± 5,6	32,4 ± 7,2	33,4 ± 5,3
Медиана	33	33	34	33
min-max	16-40	17-40	16-40	20-40
Q1-Q3	28-38	29-38	28-39	29-39
95 % ДИ	30,1-33,9	31,3-34,4	30,4-34,5	31,9-35,0
n	58	53	49	47
<b>Визит 2</b>				
Ср ± СО	4,9 ± 6,4	9,9 ± 11,1	4,7 ± 6,6	10,1 ± 11,5
Медиана	3	5	3	5
min-max	0-36	0-40	0-36	0-40
Q1-Q3	1-7	2-15,5	1-5	2-16
95 % ДИ	3,2-6,6	6,9-13,0	2,8-6,6	6,8-13,5
n	57	52	49	47
<b>Визит 3</b>				
Ср ± СО	1,7 ± 4,3	5,8 ± 7,4	1,7 ± 4,3	5,8 ± 7,4
Медиана	0	3	0	3
min-max	0-21	0-29	0-21	0-29
Q1-Q3	0-0	0-10	0-0	0-10
95 % ДИ	0,4-2,9	3,6-8,0	0,4-2,9	3,6-8,0
n	49	47	49	47
<b>Дельта между визитами 1 и 2</b>				
Ср ± СО	27,0 ± 10,2	22,9 ± 11,6	27,8 ± 10,6	23,3 ± 12,0
Медиана	29	26	32	27
min-max	-3-40	-13-39	-3-40	-13-39
Q1-Q3	20-36	16,5-32	22-36	17-34
95 % ДИ	24,3-29,7	19,6-26,1	24,7-30,8	19,8-26,8
n	57	52	49	47
<b>Дельта между группами Уронекст® и контроля (визит 1 vs визит 2)</b>				
Ср ± СО	4,13 ± 10,86		4,48 ± 11,31	
95 % ДИ	0,01-8,26		-0,11-9,06	
<b>Статистика</b>	Z = 1,99 p = 0,0464		Z = 2,05 p = 0,0407	
<b>Дельта между визитами 1 и 3</b>				
Ср ± СО	30,8 ± 8,9	27,6 ± 8,8	30,8 ± 8,9	27,6 ± 8,8
Медиана	33	28	33	28
min-max	6-40	9-40	6-40	9-40
Q1-Q3	26-38	22-35	26-38	22-35
95 % ДИ	28,3-33,3	25,0-30,2	28,3-33,3	25,0-30,2
n	49	47	49	47
<b>Дельта между группами Уронекст® и контроля (визит 1 vs визит 3)</b>				
Ср ± СО	3,20 ± 8,82		3,20 ± 8,82	
95 % ДИ	-0,38-6,78		-0,38-6,78	

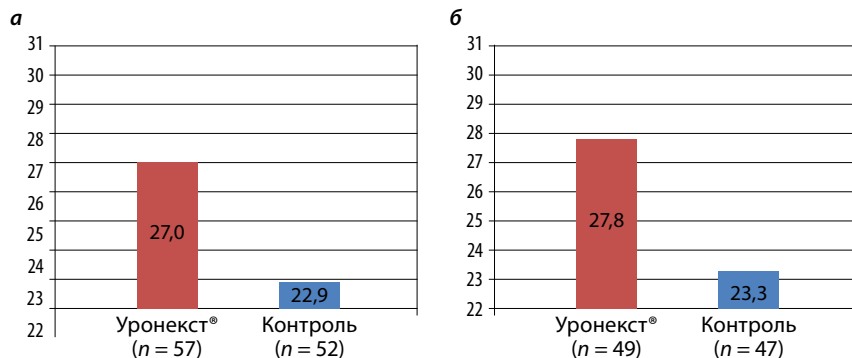
Российское проспективное исследование по изучению эффективности и безопасности Уронекст® в параллельных группах у женщин с обострением хронического рецидивирующего цистита

Показатель	TS / ИТТ (n = 111)		PP (n = 96)	
	Уронекст®	Контроль	Уронекст®	Контроль
Статистика	Z = 2,00 p = 0,0457		Z = 2,00 p = 0,0457	
<p><b>Примечание.</b> Ср ± СО – среднее значение и его стандартное отклонение, Q1-Q3 – 25 и 75 % квартили. Статистические расчеты выполнены с использованием критерия Вилкоксона.</p> <p>Результат проверки на нормальность с помощью критерия Шапиро–Уилка:          визит 1 vs визит 2: выборка TS / ИТТ Уронекст® – p = 0,0010, контроль – p = 0,0039;          выборка PP Уронекст® – p = 0,0002, контроль – p = 0,0016;          визит 1 vs, визит 3: выборка TS / ИТТ Уронекст® – p = 0,0003, контроль – p = 0,0201;          выборка PP Уронекст® – p = 0,0003, контроль – p = 0,0201.</p>				

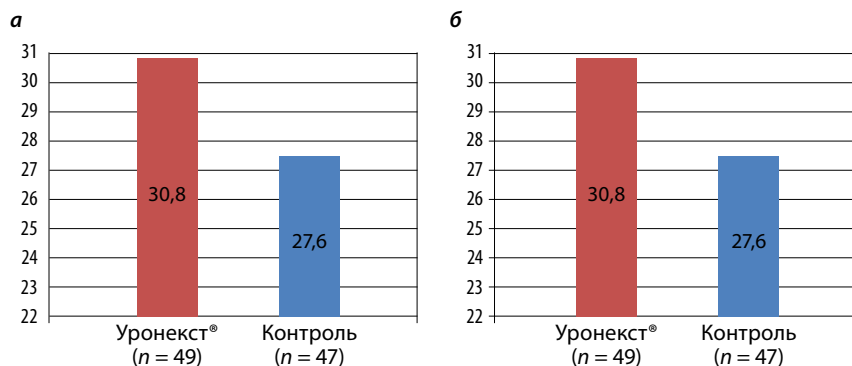
**Вывод:** изменение качества жизни по ВАШ на визитах 2 и 3 по сравнению с исходными значениями значимо различается в группах Уронекст® и контроль во всех выборках в пользу Уронекст®.



**Рис. 11.** Опросник качества жизни по ВАШ по визитам: а – выборка «Все включенные пациенты / ИТТ-анализ»; б – выборка «PP-анализ»



**Рис. 12.** Опросник качества жизни по ВАШ, визит 1 vs визит 2: а – выборка «Все включенные пациенты / ИТТ-анализ»; б – выборка «РР-анализ»



**Рис. 13.** Опросник качества жизни по ВАШ, визит 1 vs визит 3: а – выборка «Все включенные пациенты / ИТТ-анализ»; б – выборка «РР-анализ»

**Вывод:** изменение показателей по опроснику качества жизни по ВАШ в группах статистически различается.

## 12.4. Оценка безопасности

**Таблица 25.** Пациенты с нежелательными явлениями

№	Нежелательные явления
1	Редкие императивные позывы на мочеиспускание, частые мочеиспускания, тошнота после приема Уронекст® (в течение 30 мин самостоятельно проходит). Прием препарата пациентом не отменен
2	Высыпания по всей поверхности кожи. Зуд

## Заключение

Рандомизированное проспективное исследование по изучению эффективности и безопасности препарата Уронекст® в параллельных группах у женщин с циститом в стадии обострения проводилось с целью оценки эффективности и безопасности препарата Уронекст® в лечении пациентов с рецидивирующим циститом.

В исследование отбирали пациентов с частыми рецидивами хронического цистита. После прохождения процедур скрининга в случае соответствия всем критериям включения и отсутствия критериев невключения пациент рандомизировался в одну из двух групп (Уронекст® + Монурал® либо Монурал®). Препарат Уронекст® принимали в суточной дозе 1 саше в течение 7 дней, затем 7 дней перерыва и далее по данной схеме на протяжении 3 мес дополнительно к приему Монурала 3 г. Контрольная группа принимала только Монурал® 3 г для купирования обострения.

Всего было скринировано 111 лиц – кандидатов для участия в исследовании. После прохождения процедур скрининга 15 пациентов не соответствовали критериям включения, либо у них присутствовали критерии невключения. Оставшиеся 96 пациентов были рандомизированы в 2 группы (49 – в группу Уронекст® и 47 – в группу контроля). Все получили лечение и наблюдались до окончания клинического исследования. Пациенты не только получили лечение в полном объеме, но и прошли все процедуры в соответствии с протоколом. Данные этих пациентов использовались для РР-анализа эффективности.

Для доказательства терапевтического эффекта препарата оценивали частоту возникновения рецидивов цистита. Кроме того, анализировали сумму разниц интенсивности боли по ВАШ в первые 3 сут после начала применения исследуемой терапии, выраженность силы позыва и частоты мочеиспускания по 100-миллиметровой шкале, частоту мочеиспусканий и средний объем мочи на основании дневника мочеиспускания, долю пациенток с отсутствием роста микроорганизмов при бактериологическом исследовании мочи на визитах 2, 3 и 4, частоту рецидивов в период с визита 1 по визит 4.

Для оценки безопасности проводили оценку жизненно важных функций, регистрировали НЯ и показатели биохимических и общеклинических анализов крови и мочи.

Средний возраст пациентов группы Уронекст® составил  $52,3 \pm 17,6$  года, группы контроля –  $46,8 \pm 16,6$  года ( $p = 0,08$ ). Среднее значение индекса массы тела –  $25,1 \pm 4,9$  и  $23,2 \pm 3,8$  кг/м<sup>2</sup> в двух группах соответственно ( $p = 0,053$ ).

Различные сопутствующие заболевания наблюдались у 51,7 % пациентов группы Уронекст® и 35,8 % пациентов группы контроля ( $p = 0,13$ ).

Сопутствующую терапию получали 77,6 % пациентов группы Уронекст® и 81,1 % пациентов группы контроля ( $p = 0,82$ ), в том числе препаратами для лечения пищева-

рительного тракта и обмена веществ (31,0 и 24,5 % соответственно;  $p = 0,53$ ), сердечно-сосудистой системы (36,2 и 18,9 %;  $p = 0,06$ ), мочеполовой системы (24,1 и 26,4 %;  $p = 0,83$ ) и противомикробные препараты системного действия (55,2 и 50,9 % соответственно;  $p = 0,71$ ).

Частота встречаемости сопутствующих заболеваний и частота применения препаратов сопутствующей терапии не имели различий в двух группах (по данным точного критерия Фишера).

Пациенты хорошо переносили лечение, показатель комплаентности был близким к 100 %.

## Результаты по оценке эффективности

Доля пациентов, у которых отсутствовали рецидивы заболевания на визите 3 в группе Уронекст® значительно превосходила соответствующую долю пациентов в группе контроля: 81 % [77,6 % в выборке PP] против 26,4 % [19,2 % в выборке PP] соответственно ( $p < 0,0001$  [ $p < 0,0001$  в выборке PP]). Средняя частота рецидивов в период с визита 1 по визит 3 в группе Уронекст® составила  $0,24 \pm 0,54$  [ $0,29 \pm 0,58$ ] против  $0,96 \pm 0,71$  [ $1,06 \pm 0,67$ ] в группе контроля, а разница (дельта) между группами —  $-0,72 \pm 0,62$  [ $-0,78 \pm 0,63$ ] ( $p < 0,0001$  [ $p < 0,0001$ ]).

Оценка качества жизни по опроснику ACSS в группе Уронекст® на визите 1 составила  $7,9 \pm 1,5$  [ $7,8 \pm 1,6$ ] балла против  $7,9 \pm 1,4$  [ $8,0 \pm 1,3$ ] в группе контроля; на визите 2 —  $1,9 \pm 2,0$  [ $1,9 \pm 2,1$ ] балла против  $3,0 \pm 2,4$  [ $3,1 \pm 2,4$ ], а разница (дельта) между визитами в группах составила  $6,0 \pm 2,6$  [ $5,9 \pm 2,7$ ] балла против  $4,9 \pm 2,6$  [ $4,9 \pm 2,7$ ] ( $p = 0,0220$  [ $p = 0,0404$ ]); на визите 3 —  $0,8 \pm 1,4$  [ $0,8 \pm 1,4$ ] балла против  $2,0 \pm 1,9$  [ $2,0 \pm 1,9$ ], а разница (дельта) между визитами в группах составила  $7,0 \pm 2,1$  [ $7,0 \pm 2,1$ ] балла против  $6,0 \pm 2,4$  [ $6,0 \pm 2,4$ ] ( $p = 0,0210$  [ $p = 0,0210$ ]).

Оценка динамики по опроснику ACSS в группе Уронекст® составила  $0,5 \pm 0,7$  [ $0,5 \pm 0,7$ ] балла против  $1,2 \pm 1,1$  [ $1,2 \pm 1,1$ ] в группе контроля, а разница (дельта) между группами составила  $-0,72 \pm 0,87$  [ $-0,72 \pm 0,87$ ] балла ( $p = 0,0005$  [ $p = 0,0005$ ]).

Показатели по опроснику качества жизни по ВАШ в группе Уронекст® на визите 1 составили  $32,0 \pm 7,0$  [ $32,4 \pm 7,2$ ] балла против  $32,8 \pm 5,6$  [ $33,4 \pm 5,3$ ] в группе контроля; на визите 2 —  $4,9 \pm 6,4$  [ $4,7 \pm 6,6$ ] балла против  $9,9 \pm 11,1$  [ $10,1 \pm 11,5$ ], а разница (дельта) между визитами в группах составила  $27,0 \pm 10,2$  [ $27,8 \pm 10,6$ ] балла против  $22,9 \pm 11,6$  [ $23,3 \pm 12,0$ ] ( $p = 0,0464$  [ $p = 0,0407$ ]); на визите 3 —  $1,7 \pm 4,3$  [ $1,7 \pm 4,3$ ] балла против  $5,8 \pm 7,4$  [ $5,8 \pm 7,4$ ], а разница (дельта) между визитами 1 и 3 в группах составила  $30,8 \pm 8,9$  [ $30,8 \pm 8,9$ ] балла против  $27,6 \pm 8,8$  [ $27,6 \pm 8,8$ ] ( $p = 0,0457$  [ $p = 0,0457$ ]).

## Результаты по оценке безопасности

Уронекст® не оказывает отрицательного влияния на жизненно важные функции пациентов, в том числе на показатели АД, ЧСС, ЧД и температуру тела.

У 2 (3,4 %) пациентов группы Уронекст® зарегистрированы НЯ: аллергическая реакция на Уронекст® (пациент досрочно завершил участие в исследовании); жалобы на редкие императивные позывы на мочеиспускание, частые мочеиспускания, тошноту после приема Уронекст® в течение 30 мин, самостоятельно проходящую (пациент продолжил участие в исследовании).

При лабораторных исследованиях выявлен ряд клинически значимых отклонений у 1 пациента группы Уронекст® и у 1 пациента группы контроля в общем анализе крови; у 2 пациентов группы Уронекст® в биохимическом анализе крови; у 25 пациентов группы Уронекст® и у 23 пациентов группы контроля в общем анализе мочи.

## Выводы

1. Препарат Уронекст® в суточной дозе 1 саше приемом длительностью 3 мес является эффективным и безопасным средством в лечении пациентов с рецидивирующим циститом.
2. В результате исследования подтверждено действие препарата Уронекст®, что проявляется значительным снижением количества рецидивов (0,29 в группе Уронекст® против 1,06 в группе контроля).
3. Результаты исследования по первичной конечной точке показывают, что эффект препарата Уронекст® проявляется в значимом увеличении доли пациентов без рецидивов, по сравнению с контрольной группой (77,6 против 19,2 %), что превосходит запланированный эффект.
4. Прием препарата Уронекст® в суточной дозе 1 саше в течение 6 нед за 3 мес (по схеме 1 нед прием - 1 нед перерыв) не оказывает отрицательного влияния на жизненно важные функции пациентов с рецидивирующим циститом.
5. Не выявлено значимых различий между числом пациентов с НЯ в группах Уронекст® и контроль.
6. Прием препарата Уронекст® в течение 3 мес не оказывает влияния на биохимические и общеклинические показатели анализов крови и мочи.
7. Пациенты с рецидивирующим циститом хорошо переносят Уронекст® в течение 3 мес лечения и демонстрируют высокий уровень приверженности терапии.
8. Отмечено 1 НЯ с достоверной причинно-следственной связью с исследуемой терапией.

9. Доля пациенток с отсутствием роста микроорганизмов при бактериологическом исследовании мочи на визитах 2 и 3 в группах статистически не различалась.
10. Сумма разниц оценки интенсивности боли по ВАШ в группах статистически не различалась.
11. Выраженность силы позыва мочеиспускания по ВАШ в группах статистически не различалась.
12. Выраженность частоты мочеиспускания по ВАШ в группах статистически не различалась.
13. Частота мочеиспускания на основании дневника мочеиспускания в 1, 2 и 3-й дни наблюдения в группах статистически не различалась.
14. Средний объем мочи на основании дневника мочеиспускания в 1, 2 и 3-й дни наблюдения в группах статистически не различался.
15. Согласно результатам оценки по опроснику симптомов острого цистита (ACSS) отмечено статистически значимое преимущество Уронекст® по доменам оценки качества жизни и динамика симптомов.
16. Изменение показателей по опроснику качества жизни по ВАШ в группах статистически различались в пользу Уронекст®.

## Список литературы

1. Scholes D., Hooton T.M., Roberts P.L. et al. Risk factors for recurrent urinary tract infection in young women. *J Infect Dis* 2000;182(4):1177–82. DOI: 10.1086/315827
2. Foxman B. Recurring urinary tract infection: incidence and risk factors. *Am J Public Health* 1990;80(3):331–3. DOI: 10.2105/ajph.80.3.331
3. Foxman B. Urinary tract infection syndromes: occurrence, recurrence, bacteriology, risk factors and disease burden. *Infect Dis Clin North Am* 2014;28(1):1–13. DOI: 10.1016/j.idc.2013.09.003
4. Eriksson I., Gustafson Y., Fagerstrom L. et al. Do urinary tract infections affect morale among very old women? *Health Qual Life Outcomes* 2010;8:73-8. DOI: 10.1186/1477-7525-8-73
5. Foxman B., Gillespie B., Koopman J. et al. Risk factors for second urinary tract infection among college women. *Am J Epidemiol* 2000;151(12):1194–205. DOI: 10.1093/oxfordjournals.aje.a010170
6. Abrahamian F.M., Krishnadasan A., Mower W.R. et al. The association of antimicrobial resistance with cure and quality of life among women with acute uncomplicated cystitis. *Infection* 2011;39(6):507–14. DOI: 10.1007/s15010-011-0163-z
7. Ronald A. The etiology of urinary tract infection: traditional and emerging pathogens. *Dis Mon* 2003;49(2):71–82. DOI: 10.1067/mda.2003.8
8. Kodner C.M., Thomas Gupton E.K. Recurrent urinary tract infections in women: diagnosis and Management. *Am Fam Physician* 2010;82(6):638–43. PMID: 20842992
9. Hannan T.J., Totsika M., Mansfield K.J. et al. Hostpathogen checkpoints and population bottlenecks in persistent and intracellular uropathogenic *Escherichia coli* bladder infection. *FEMS Microbiol Rev* 2012;36(3):616–48. DOI: 10.1111/j.1574-6976.2012.00339.x
10. Glover M., Moreira C.G., Sperandio V. et al. Recurrent urinary tract infections in healthy and nonpregnant women. *Urol Sci* 2014;25(1):1–8. DOI: 10.1016/j.urols.2013.11.007
11. Stamey T.A., Sexton C.C. The role of vaginal colonization with *Enterobacteriaceae* in recurrent urinary infections. *J Urol* 1975;113(2):214–7. DOI: 10.1016/s0022-5347(17)59447-1
12. Hooton T.M., Roberts P.L., Cox M.E. et al. Voided midstream urine culture and acute cystitis in premenopausal women. *N Engl J Med* 2013;369(20):1883–91. DOI: 10.1056/NEJMoa1302186
13. Castelló T., Girona L., Gómez M.R. et al. The possible value of ascorbic acid as a prophylactic agent for urinary tract infection. *Spinal Cord* 1996;34(10):592–3. DOI: 10.1038/sc.1996.105
14. Ochoa-Brust G.J., Fernández A.R., Villanueva-Ruiz G.J. et al. Daily intake of 100 mg ascorbic acid as urinary tract infection prophylactic agent during pregnancy. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2007;86(7):783–7. DOI: 10.1080/00016340701273189
15. Bonkat G., Pickard R., Bartoletti R. et al. EAU Guidelines on Urological Infections, 2017. <http://uroweb.org/wp-content/uploads/EAU-Guidelines-Urological-Infections-v2.pdf>



16. Falagas M.E., Betsi G.I., Tokas T. et al. Probiotics for prevention of recurrent urinary tract infections in women: a review of the evidence from microbiological and clinical studies. *Drugs* 2006;66(9):1253–61. DOI: 10.2165/00003495-200666090-00007
17. Baerheim A., Larsen E., Digranes A. Vaginal application of lactobacilli in the prophylaxis of recurrent lower urinary tract infection in women. *Scand J Prim Health Care* 1994;12(4):239–43. DOI: 10.3109/02813439409029247
18. Stapleton A.E., Au-Yeung M., Hooton T.M. et al. Randomized, placebo-controlled phase 2 trial of a *Lactobacillus crispatus* probiotic given intravaginally for prevention of recurrent urinary tract infection. *Clin Infect Dis* 2011;52(10):1212–7. DOI: 10.1093/cid/cir183
19. Beerepoot M.A., Geerlings S.E., van Haarst E.P. et al. Nonantibiotic prophylaxis for recurrent urinary tract infections: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Urol* 2013;190(6):1981–9. DOI: 10.1016/j.juro.2013.04.142
20. Perrotta C., Aznar M., Mejia R. et al. Oestrogens for preventing recurrent urinary tract infection in postmenopausal women. *Cochrane Database Syst Rev* 2008;4(2):CD005131. DOI: 10.1002/14651858.CD005131.pub2
21. Parfitt K. (ed). *Martindale: the complete drug reference*. London: Pharmaceutical Press, 1999.
22. Lee B.S., Bhuta T., Simpson J.M. et al. Methenamine hippurate for preventing urinary tract infections. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;10(10):CD003265. DOI: 10.1002/14651858.CD003265.pub3
23. Naber K.G., Cho Y.H., Matsumoto T. et al. Immunoactive prophylaxis of recurrent urinary tract infections: a meta-analysis. *Int J Antimicrob Agents* 2009;33(2):111–9. DOI: 10.1016/j.ijantimicag.2008.08.011
24. Bohbot J. Results of a randomised, double-blind study on the prevention of recurrent cystitis with GynDelta®. *The Gynaecologist's and Obstetrician's Journal*. Special issue from the C.C.D. Laboratory. 2007.
25. Kranjčec B., Papeš D., Altarac S. D-mannose powder for prophylaxis of recurrent urinary tract infections in women: a randomized clinical trial. *World J Urol* 2014;32(1):79-84. DOI: 10.1007/s00345-013-1091-6





*Методические рекомендации*

А. Н. Берников, Л.А. Ходырева, О.А. Арефьева и др.

Российское проспективное исследование  
по изучению эффективности  
и безопасности Уронекст®  
в параллельных группах у женщин  
с обострением хронического  
рецидивирующего цистита

*Редактор-корректор Л.А. Лукманова  
Дизайн и верстка: Е.В. Степанова*

Подписано в печать 00.11.2022.

Формат 148 × 210 мм.

Мел. мат. 90 гр. 62 × 90 – 1462 л. +

мел. мат. 250 гр. 62 × 94 – 240 л.

Гарнитура GaramondNarrowC

Печать офсетная.

Тираж 1000 экз.

Отпечатано в типографии ООО «Юнион Принт».

Заказ №

ООО «Издательский дом «АБВ-пресс»  
109443, Москва, Каширское ш., 24, стр. 15  
Тел./факс: +7 (499) 929-96-19  
E-mail: [abv@abvpress.ru](mailto:abv@abvpress.ru)  
[www.abvpress.ru](http://www.abvpress.ru)