

Д.Д. Іванов, д.м.н., професор, завідувач кафедри нефрології та нирковозамісної терапії Національної медичної академії післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика, м. Київ; О.М. Корж, д.м.н., завідувач кафедри загальної практики – сімейної медицини Харківської медичної академії післядипломної освіти

Результати дослідження «ЛАКМУС» (Лактіале Уро в профілактиці постменопаузальної інфекції сечових шляхів)



Д.Д. Іванов



О.М. Корж

Обґрунтування

Лікування повторної інфекції сечових шляхів (ІСШ) є актуальною проблемою. Серед жіночої статі згадуються три найвагоміші причини рецидивів: анатомо-функціональні розлади, наявна інфекція, що передається статевим шляхом, і період постменопаузи, що супроводжується цілою низкою змін, які зумовлюють зниження опору до кишкових патогенів [1].

Сучасні настанови пропонують різноманітні підходи до зменшення частоти рецидивів ІСШ, зокрема використання природних компонентів рослин. Однак їх застосування має незначну доказову базу. Наприклад, журавлина визнана ефективною при мінімальному складі проантоціанідину А 36 мг (клас рекомендації 1b, рівень доказів С) [2], менша доза не є ефективною. Це стало однією з причин для вилучення продуктів журавлини з рекомендацій Європейської асоціації урологів у 2014 р. [3].

Проте комбіновані препарати журавлини не втрачають популярності завдяки своїй безпечності та досить переконливій ефективності. Нашу увагу привернуло дослідження, проведене Р. Koradia та співавт. за участю пременопаузальних жінок із рецидивними ІСШ, результати котрого представлені у 2019 р. [4]. Це дослідження продемонструвало ефективність продукту Bio-Kult Pro-Sуан у профілактиці рецидивних ІСШ у пременопаузальних жінок.

На ринку України наявний аналогічний продукт, який виробляє АТ «Фармак», – Лактіале® Уро. Кожна його капсула складається з концентрату молочнокислих бактерій, який містить *Lactobacillus acidophilus*, *Lactobacillus plantarum* $5,0 \times 10^8$ колонієутворювальних одиниць, екстракту журавлини, що містить 18 мг проантоціанідинів (РАС – 254 мг), і вітаміну А 160 мкг. Ми спланували дослідження «ЛАКМУС» (Лактіале® Уро в профілактиці постменопаузальної інфекції сечових шляхів) із метою самостійної апробації ефективності та безпечності аналога Bio-Kult Pro-Sуан згідно з дослідженням, проведеним Р. Koradia та співавт. (2019).

Мета дослідження: встановити ефективність Лактіале® Уро в профілактиці рецидивів ІСШ у жінок у постменопаузі.

Матеріали та методи

Відкрите проспективне рандомізоване багаточентрове порівняльне дослідження «ЛАКМУС» проведено за участю 61 пацієнтки (середній вік – $56,1 \pm 1,5$ року): 31 жінка увійшла до групи, що приймала Лактіале® Уро, 30 – до контрольної групи, котра не отримувала лікування зазначеним засобом.

Дизайн дослідження майже повністю відтворено за оригіналом з єдиною зміною (рис.): усі пацієнтки були в документованій постменопаузі. Середній

Таблиця 1. Аналіз результатів пацієнток

| Кількість пацієнток | Лактіале® Уро | Без лікування | Усього |
|------------------------------|---------------|---------------|------------|
| Відібрані, n | | | 77 |
| Не увійшли в дослідження, n | | | 12 |
| Рандомізовані, n | 32 | 33 | 65 |
| Закінчили дослідження, n (%) | 31 (96,8) | 30 (90,9) | 61 (93,8) |
| Виконання протоколу, n (%) | | | |
| Загальна кількість | 31 (97,8) | 30 (100,0) | 61 (100,0) |
| Виконали протокол | 28 (90,3) | 28 (93,3) | 56 (91,8) |

Таблиця 2. Кількість пацієнток із рецидивами ІСШ до 26-го тижня спостереження

| Групи/візити | Лактіале® Уро | Без лікування | Лактіале® Уро vs без лікування (значення p) |
|---|---------------|---------------|--|
| Уся група, кількість осіб | 31 | 30 | |
| Візит 6 (26-й тиждень): n (%) [кількість рецидивів ІСШ] | 3 (9,7) [4] | 7 (23,3) [11] | |
| Chi-Square Test (хі-квадрат) | (5,08) [0,85] | (4,92) [0,88] | За кількість пацієнток $\chi^2 (2, n=61) = 2,074, p=0,149793$ За кількістю рецидивів $\chi^2 (2, n=61) = 4,642, p=0,31184$ |
| Група за протоколом, кількість осіб | 28 | 28 | |
| Візит 6 (26-й тиждень): n (%) [кількість рецидивів ІСШ] | 3 (10,7) [4] | 7 (25,0) [11] | |
| Chi-Square Test (хі-квадрат), 95% довірчий інтервал | (5,00) [0,80] | (5,00) [0,80] | За кількістю пацієнток $\chi^2 (2, n=56) = 1,948, p=0,162821$ За кількістю рецидивів $\chi^2 (2, n=61) = 4,4612, p=0,34661$ |

час після останньої самостійної менструації становив $3,2 \pm 1,5$ року.

Критерії включення: невагітні віком 49-65 років у менопаузі, котрі перенесли >2 епізоди неускладненого гострого циститу протягом останніх 6 міс або >3 епізоди неускладненого гострого циститу протягом останніх 12 міс. Усі

учасниці, котрі взяли участь у дослідженні, мали бути доступними протягом періоду спостереження, дотримуватися остаточного протоколу й уникати використання будь-яких добавок/продуктів, які містять журавлину, чи пробіотичних добавок протягом визначеного часу. Крім того, під час скринінгу жінки робили тест на вагітність, який мав бути негативним.

Критерії виключення: активна ІСШ; прийом будь-якого антибіотика протягом 2 тиж після скринінгу; відома алергія на будь-який інгредієнт засобу, що застосовується; використання будь-якого натурального продукту за місяць до початку дослідження; позитивний тест на вагітність; наявність менструального циклу; одночасне застосування кортикостероїдів, антикоагулянтів, антидепресантів, інших ліків, які стабілізують настрій, або будь-яких медикаментів, які могли взаємодіяти з добавкою; значні супутні захворювання та стани, в тому числі психіатричні, серцеві (включаючи погано контрольовану гіпертензію), ниркові (включаючи анатомічні порушення, катетеризацію, ниркові

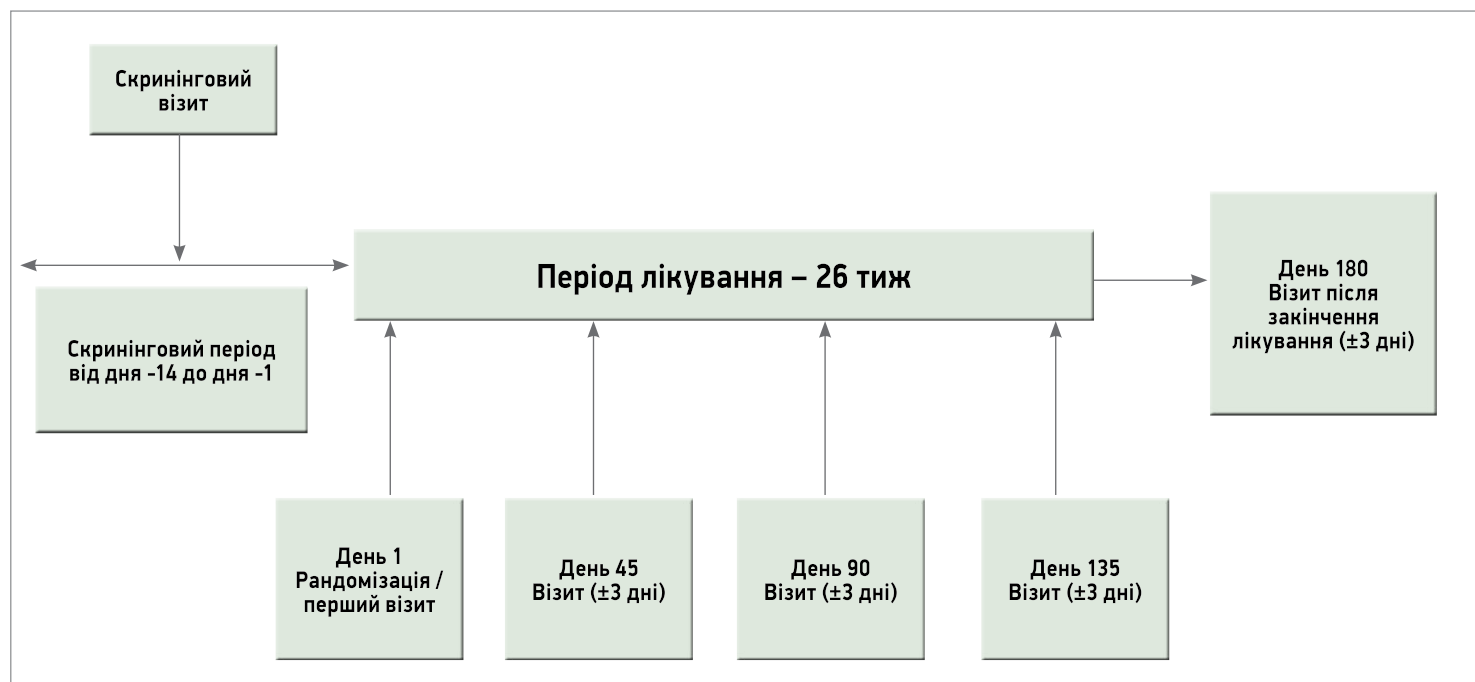


Рис. Дизайн дослідження за Р. Koradia та співавт. (2019) [4] зі змінами

камені чи трансплантацію нирки), печінкові (включаючи гепатит В або С), неврологічні, ендокринні, метаболічні (включаючи цукровий діабет) або лімфатичні, що, на думку дослідників, можуть негативно вплинути на участь у дослідженні; імуносупресивні захворювання (включаючи ВІЛ); активна участь у будь-якому клінічному випробуванні протягом 1 міс після початку дослідження.

Призначення добавки: відразу після закінчення епізоду ІСШ у наступний після останнього дня прийому уроантисептика (антибіотика) у вигляді профілактичного лікування згідно з інструкцією до Лактіале® Уро – 1 капсула двічі на добу під час їди. Підставою для призначення засобу стала інструкція виробника, в якій зазначено, що термін уживання має дорівнювати від 14 до 21 доби чи за рекомендацією лікаря.

Тривалість дослідження становила 6 міс, з яких 26 тиж – активне спостереження за пацієнтками. У перший місяць лікування АТ «Фармак» видало безкоштовно Лактіале® Уро як заохочувальний крок. Пацієнтки не отримували гонорарів за включення й участь у дослідженні «ЛАКМУС».

Оцінка ефективності Лактіале® Уро здійснювалася за кількістю пацієнток, у котрих не розвинувся рецидив ІСШ, який визначався згідно з критеріями Європейської асоціації урологів (2019) [5]. У разі загострення ІСШ Лактіале® Уро не відміняли.

Усі пацієнтки – учасниці дослідження надавали інформовану згоду на лікування. Локальний етичний комітет не розглядав випробування з причини його проведення не з фармакологічним препаратом, адже Лактіале® Уро є дієтичною добавкою. Проте кожен лікар, який призначав засіб, підтверджував можливість його тривалого прийому за умов контролю стану жінок відповідно до протоколу дослідження.

Кожна пацієнтка наприкінці випробування відповідала на три запитання щодо якості життя:

- комфортність стану з боку урогенітальної системи;
- задоволеність безрецидивним перебігом ІСШ;
- загальне враження від ефективності лікування ІСШ.

Оцінка здійснювалася за 10-бальною системою. Статистична обробка проводилася за допомогою Chi-Square Test Calculator [6].

Результати й обговорення

Наприкінці випробування аналізували результати 31 пацієнтки основної та 30 – контрольної групи (табл. 1). Як видно з наведених даних, увійшли в дослідження 84,4% відібраних пацієнток, виконали всі пункти протоколу дослідження – 91,8%. Чотири пацієнтки вибули з випробування з причин організаційного характеру.

Статистичний аналіз порівняння ефективності лікування представлено

в таблиці 2. Наведені дані свідчать, що застосування Лактіале® Уро сприяло достовірному зниженню частоти рецидивів ІСШ за кількістю як самих епізодів інфекції, так і жінок, у яких вони спостерігалися. Число рецидивів зменшилося майже в 4 рази

Разом із тим отримані нами результати виявилися менш вражаючими порівняно з обраним прототипом [4]. Розпочинаючи дослідження, ми очікували на більший відсоток жінок, які зможуть утримувати безрецидивний перебіг. Можливими поясненнями

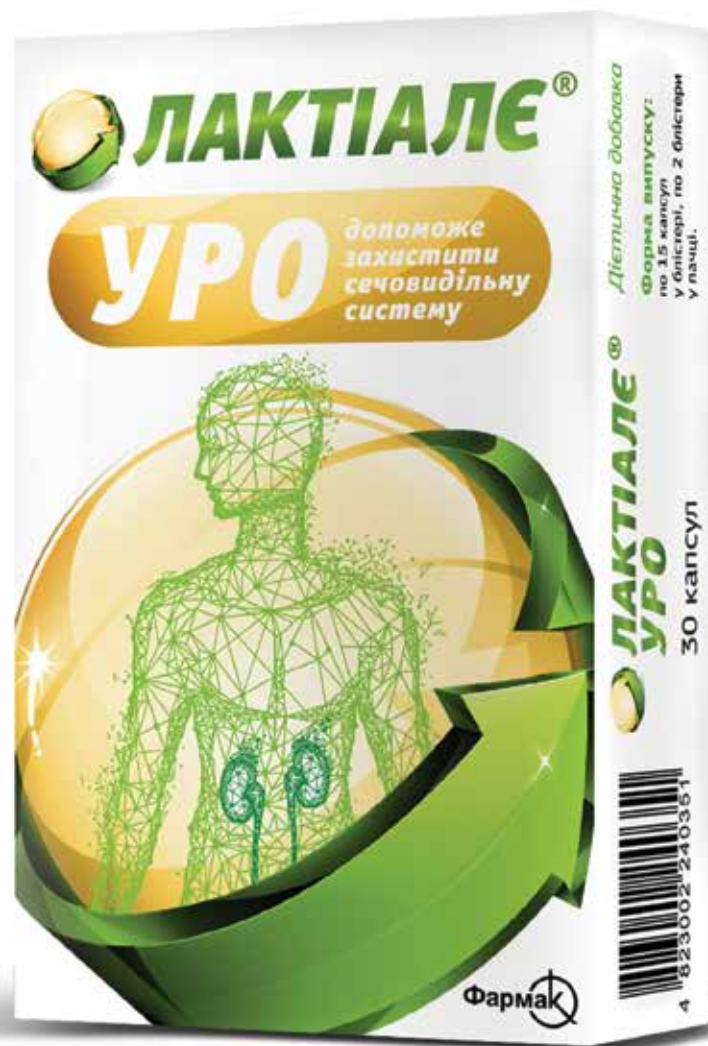
перспективні результати: зменшення в понад 2 рази кількості жінок із рецидивами ІСШ при застосуванні немедикаментозного засобу є вражаючим. Важливими також стали відсутність відмови від лікування з причин побічних дій і результати оцінки якості життя за урогенітальними скаргами. Середній бал задоволення станом із боку урогенітальної системи становив 7 із 10 у тих, хто приймав Лактіале® Уро, та 4 із 10 у тих, кому така терапія не призначалася. Імовірно, тривалий прийом лактобацил, які входять до складу продукту, та вітаміну А сприяє підтриманню здорової мікрофлори піхви.

Дослідження «ЛАКМУС», на нашу думку, стало лакмусовим папірцем, що демонструє можливості застосування дієтичної добавки в досягненні медичних цілей. Відмінна переносимість Лактіале® Уро, зниження кількості рецидивів ІСШ майже в 4 рази, покращення якості життя в жінок у постменопаузі свідчать про правильний вибір у пошуку гармонізації стану жінок віком понад 49 років. Разом із тим подальші дослідження можуть представити додаткові дані щодо ефективності та доцільності тривалого застосування продукту.

Література

1. Urinary Tract Infection. Available at: <https://uroweb.org/tag/urinary-tract-infection>.
2. Guidelines on Urological Infections 2013 / M. Grabe (chairman), T. Bjerklund-Johansen, H. Botto, M. Çek, K. Naber, R. Pickard, P. Tenke, F. Wagenlehner, B. Wullt. Available at: https://uroweb.org/wp-content/uploads/18_Urological-infections_LR.pdf.
3. Jepson R., Williams G., Craig J. Cranberries for preventing urinary tract infections Cochrane Database Syst. Rev. 2012 Oct 17; 10 (10): CD001321. doi: 10.1002/14651858.CD001321.pub5.
4. Koradia P., Kapadia S., Trivedi Y., Chanchu G., Harper A. Probiotic and cranberry supplementation for preventing recurrent uncomplicated urinary tract infections in premenopausal women: a controlled pilot study. Expert Review of Anti-infective Therapy. 2019. DOI: 10.1080/14787210.2019.1664287.
5. Guidelines on Urological Infections 2019 / G. Bonkat (Chair), R. Bartoletti, F. Bruyère, T. Cai, S. Geerlings, B. Köves, S. Schubert, F. Wagenlehner. Guidelines Associates: T. Mezei, A. Pilatz, B. Pradere, R. Veeratterapillay. Available at: <https://uroweb.org/wp-content/uploads/EAU-Guidelines-on-Urological-infections-2019.pdf>
6. Chi-Square Test Calculator. Available at: <https://www.socscistatistics.com/tests/chisquare2/default2.aspx>.

Лактіале® Уро – допоможе захистити сечовидільну систему!*



* Згідно з листком-вкладішем до Лактіале® Уро.

Реклама дієтичної добавки. Не є лікарським засобом. Декларація про відповідність продукції Лактіале® Уро вимогам українського законодавства в галузі харчових продуктів від 31 липня 2019 року.

Виробник: АТ «Фармак», 04080, м. Київ, вул. Кирилівська, 63.
Тел.: +38 (044) 239-19-40; факс: +38 (044) 485-26-86;
e-mail: info@farmak.ua; веб-сайт: www.farmak.ua

(3,66). Такий ефект є цілком очікуваним, адже вміст активної речовини – журавлини – відповідав доказовим рекомендаціям Європейської асоціації урологів (2013). Подальша їх відміна, на наш погляд, визначається некоректним призначенням журавлини й ігноруванням факторів ризику загострення процесу.

можуть бути більша кількість факторів ризику в жінок у постменопаузі порівняно з пременопаузальними пацієнтками й імовірне порушення режиму прийому Лактіале® Уро протягом 5 міс самостійного застосування продукту власним коштом.

Водночас застосування Лактіале® Уро як біологічної добавки показало дуже

Висновки

1. Дієтична добавка Лактіале® Уро в дослідженні «ЛАКМУС» продемонструвала достовірне зниження кількості рецидивів ІСШ у жінок у постменопаузальному періоді порівняно з контролем.
2. Лактіале® Уро дуже добре переноситься в режимі 6-місячного прийому, відмов від лікування зафіксовано не було.
3. Продукт Лактіале® Уро продемонстрував достовірне зменшення скарг із боку урогенітального тракту в жінок із рецидивним перебігом ІСШ, що, ймовірно, зумовлено його комплексною дією.
4. Вищенаведене дає змогу розглядати Лактіале® Уро як ефективний засіб для профілактики рецидивів ІСШ у жінок у постменопаузі в режимі призначення 1 капсула двічі на добу протягом принаймні 6 міс.