

Рандомізоване клінічне випробування для оцінювання ефективності Канефрону Н порівняно із ципрофлоксацином для профілактики післяопераційних інфекцій нижніх сечових шляхів після операції зі встановлення субуретрального слінга

Ева Рехбергер¹, Томаш Рехбергер¹, Сара Вавришук¹, Павел Міотла^{1*}, Беата Кулік-Рехбергер², Анджей Кушка³, Анджей Врубель¹

¹2-га кафедра гінекології, медичний факультет, Люблінський медичний університет, м. Люблін, Польща

²Кафедра дитячої пропедевтики, медичний факультет, Люблінський медичний університет, м. Люблін, Польща

³Кафедра акушерства та гінекології, медичний факультет, м. Прітц, Німеччина

Журнал клінічної медицини J. Clin. Med. 2020, № 9, 3391; doi:10.3390/jcm9113391

www.mdpi.com/journal/jcm

*Для листування: pmiotla@wp.pl

Інфекції сечовивідних шляхів (ІСШ) — одна з найпоширеніших причин призначення антибіотиків жінкам у усьому світі. ІСШ також пов'язані з інтра- та післяопераційною катетеризацією, яка є важливим компонентом багатьох гінекологічних хірургічних процедур, включно зі встановленням субуретрального слінга (ВСС).

Мета дослідження – порівняти частоту ІСШ після процедури ВСС.

У дослідженні взяли участь 562 пацієнтки, яким було проведено процедуру ВСС з приводу стресового нетримання сечі (СНС). Пацієнтки були розподілені в співвідношенні 1:1 на дві досліджувані групи: в одній групі пацієнтки отримували 500 мг ципрофлоксацину тричі на добу протягом 3 днів поспіль після операції, а в іншій – 5 мл Канефрону перорально тричі на добу протягом 3 тижнів.

Після аналізу зібраних даних було встановлено, що протягом 6 місяців після процедури ВСС у групі пацієнок, які отримували ципрофлоксацин, ІСШ відзначалися у 29 жінок (10,98%), тоді як у групі пацієнок, які отримували Канефрон, – у 36 жінок (13,64%). Статистично значущої різниці між двома групами не відзначалося. Післяопераційна профілактика із застосуванням фітотерапевтичних препаратів може розглядатися як привабливий варіант зменшення вживання антибіотиків пацієнтками після процедури ВСС.

Ключові слова: інфекція сечовивідних шляхів; профілактика; субуретральний слінг; ципрофлоксацин; фітотерапевтичний препарат.

Randomized Clinical Trial to Evaluate the Effect of Canephron N in Comparison to Ciprofloxacin in the Prevention of Postoperative Lower Urinary Tract Infections after Midurethral Sling Surgery Ewa Rechberger, Tomasz Rechberger, Sara Wawrysiuk, Pawel Miotla, Beata Kulik-Rechberger, Andrzej Kuszka and Andrzej Wróbel

Urinary tract infections (UTIs) are one of the most common reasons for antibiotic prescriptions among women worldwide. UTIs are also associated with intra- and postoperative catheterization, which is an essential component of many gynecological surgical procedures, including midurethral sling (MUS) placement.

The aim of this study was to compare the incidence of UTI subsequent to a MUS procedure.

The study involved 562 female patients who underwent MUS procedures due to stress urinary incontinence (SUI). Patients were assigned in a 1:1 ratio to two study groups: patients receiving 500 mg of ciprofloxacin three times a day for 3 consecutive days after surgery or patients receiving 5 mL of Canephron taken orally three times a day for 3 weeks.

After analyzing the collected data, it was found that in the group of patients receiving ciprofloxacin, 29 women (10.98%) had a UTI, whereas in the group of patients receiving Canephron, 36 women (13.64%) had a UTI within 6 months after the patient's MUS procedure. No statistically significant difference between the two groups was noted. Postoperative prophylaxis with a phytodrug can be perceived as an attractive option in the reduction of antibiotic consumption among female patients after a MUS procedure.

Keywords: urinary tract infection; prophylaxis; midurethral sling; ciprofloxacin; phytodrug.

Рандомизированное клиническое испытание для оценки эффективности Канефрона Н по сравнению с ципрофлоксацином для профилактики послеоперационных инфекций нижних мочевых путей после операции по установлению субуретрального слинга Ева Рехбергер, Томаш Рехбергер, Сара Вавришук, Павел Міотла, Беата Кулік-Рехбергер, Анджей Кушка, Анджей Врубель

Инфекции мочевыводящих путей (ИМП) – одна из самых распространенных причин назначения антибиотиков женщинам во всем мире. ИМП также связаны с интра- и послеоперационной катетеризацией, которая является важным компонентом многих гинекологических хирургических процедур, включая установлением субуретрального слинга (УСС).

Цель исследования – сравнить частоту ИМП после процедуры УСС.

В исследовании приняли участие 562 пациентки, которым была проведена процедура УСС по поводу стрессового недержания мочи (СНМ). Пациентки были разделены в соотношении 1:1 на две исследуемые группы: в одной группе пациентки получали 500 мг ципрофлоксацина трижды в течение 3 дней подряд после операции, а в другой – 5 мл Канефрона перорально три раза в сутки в течение 3 недель.

После анализа собранных данных было установлено, что в течение 6 месяцев после процедуры УСС в группе пациенток, получавших ципрофлоксацин, ИМП отмечались у 29 женщин (10,98%), тогда как в группе пациенток, получавших Канефрон, – у 36 женщин (13,64%). Статистически значимой разницы между двумя группами не отмечалось. Послеоперационная профилактика с применением фитотерапевтических препаратов может рассматриваться как привлекательный вариант уменьшения употребления антибиотиков пациентками после процедуры УСС.

Ключевые слова: инфекция мочевыводящих путей; профилактика; субуретральные слинг; ципрофлоксацин; фитотерапевтический препарат.

1. Вступ

Інфекції сечовивідних шляхів (ІСШ) – одна з найпоширеніших причин призначення антибіотиків жінкам. Принаймні у 50% жінок протягом життя розвивається один епізод ІСШ. Окрім того, відзначалося, що протягом 6 міс після первинної інфекції та терапії у 27% жінок розвивається мінімум один рецидив ІСШ, підтверджений культуральним дослідженням [1]. Сьогодні Всесвітня організація охорони здоров'я (ВООЗ) визнає, що антибіотикорезистентність є однією з найбільших загроз для здоров'я населення планети. Згідно з даними, опублікованими Центром США з контролю та профілактики захворювань, щорічно у США більше 35 000 осіб помирають від інфекцій, що резистентні до антибіотиків [2]. ІСШ становлять близько 40% внутрішньолікарняних інфекцій. Вісімдесят відсотків ІСШ розвивається у пацієнток із катетером у сечовому міхурі порівняно із 3–4% на рік для жінок у загальній популяції [3, 4]. Ця патологія відома як катетер-асоційовані інфекції сечовивідних шляхів (КАІСШ), а щоденний оціночний ризик розвитку КАІСШ при наданні невідкладної медичної допомоги становить 3–7% [5].

До інших, менш поширених, побічних явищ, які пов'язані з катетеризацією сечового міхура, належать структурні пошкодження епітелію сечівника, кровотеча, утворення помилкових ходів та явний дискомфорт пацієнта [6]. Проте катетеризація сечового міхура є важливим компонентом багатьох гінекологічних хірургічних процедур, включно з мінімально інвазивним встановленням субуретрального слінга, але, як видно, збільшує ризик внутрішньолікарняної КАІСШ. Хоча при скороченні тривалості катетеризації цей ризик значно знижується, він все одно може досягати 38% протягом перших 6 тиж після вилучення катетера, навіть серед жінок, яким катетер було встановлено на відносно короткий строк для планової гінекологічної операції [7, 8].

Субуретральні слінги (СУС) для проведення уродинамічних досліджень, як і раніше, вважаються золотим стандартом хірургічного лікування стресового нетримання сечі (СНС); оціночна частота встановлення СУС у США становить 198,3 на 100 000 людино-років [9]. Одним із можливих механізмів КАІСШ після короткочасної (до 2 год) катетеризації є потрапляння бактерій у сечовий міхур шляхом прямого посіву під час введення катетера; інша можливість, хоча і набагато менш ймовірна, – це внутрішньопросвітний шлях, яким бактерії піднімаються з уретрального проходу вздовж поверхні розділу катетер-сечівник [10, 11]. З іншого боку, деякі дані свідчать, що для катетерів, встановлених на строк менше 3 днів, біоплівка, що утворюється на поверхні катетера, не вважається резервуаром для подальших ІСШ, а застосування правильних асептичних методик під час катетеризації, ймовірно, є важливішими для запобігання ІСШ після короткострокового встановлення катетера [12, 13].

Проте бактеріальні патогени, що спричинюють КАІСШ під час та особливо після госпіталізації, стають все більше резистентними до антибіотиків і часто вимагають складного лікування з помітно вищими витратами [14]. Отже, впровадження в клінічну практику будь-якої схеми лікування, яка не включає застосування антибіотиків, має вирішальне значення, оскільки такий підхід може знизити ймовірність розвитку внутрішньолікарняних ІСШ під час поширених хірургічних процедур, а також сприяти зменшенню кількості бактеріальних штамів, резистентних до антибіотиків. Ефективний неантибіотичний підхід до профілактики ІСШ залишається дуже привабливим як для лікарів, так і для пацієнток. Одним із можливих варіантів досягнення цієї мети є використання Канефрону Н («Біонорика», Німеччина), фітотерапевтичного препарату із сечогінними, спазмолітичними, протизапальними, антибактеріальними та нефропротекторними властивостями [15–17].

Основними складовими рослинного препарату Канефрон® Н є подрібнене листя розмарину, трава золототисячнику та коріння любистку. У дослідженні *in vitro* введення екстрактів розмарину продемонструвало потужний бактериостатичний ефект у дослідженнях на зростання таких штамів, як *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus mirabilis*, *Enterobacter cloacae*, *Citrobacter freundii* та *Pseudomonas aeruginosa* [18].

Експериментальні дослідження, проведені на тваринних моделях, продемонстрували, що після перорального вживання Канефрону® Н ефективно зменшує вираженість запалення та гіпералгезії при циститі та гіпералгезії зі спричиненим нею простатитом. Такі властивості препарату можуть виявлятися за рахунок пригнічення біосинтезу простагландину E2 та лейкотрієну B4 [19]. Була продемонстрована ефективність Канефрону Н у профілактиці ІСШ у жінок із високим ризиком, що проходять уродинамічні дослідження [20]. Порівняльний аналіз не виявив статистично значущих відмінностей у захворюваності ІСШ між групою пацієнток із хоча б одним фактором ризику ІСШ, які після проведеного уродинамічного дослідження отримували одноразову дозу 3 г фосфоміцину, і групою, учасниці якої одержували 5 мл Канефрону Н тричі на добу протягом 1 тиж. Зі свого боку, Wagenlehner et al. оцінили клінічну ефективність препарату Канефрон Н при лікуванні ІСШ, порівнявши його з фармакотерапією з використанням фосфоміцину трометамолу. Було показано, що тільки 16,5% пацієнток, які отримували Канефрон® Н, потребували додаткової антибактеріальної терапії проти 10,2% жінок, які отримували первинний фосфоміцин, що довело не меншу ефективність фітотерапевтичного препарату порівняно зі стандартною антибактеріальною терапією [21].

Метою цього дослідження було порівняти ефективність рослинного препарату Канефрон® Н із ципрофлоксацином у профілактиці післяопераційних інфекцій нижніх сечових шляхів після встановлення трансобтураторного монофіламентного слінга (T-sling-Hernia Mesh, Італія).

2. Матеріали та методи

У проспективному дослідженні часових рядів брали участь 562 пацієнтки, яким в одному гінекологічному центрі з січня 2016 року по грудень 2019 року було виконано процедуру встановлення трансобтураторного слінга у зв'язку зі стресовим нетриманням сечі (СНС). Експертна рада закладу охорони здоров'я затвердила протокол дослідження (KE-0254/74), і всі учасниці надали письмову інформовану згоду. Діагноз було встановлено на підставі клінічного обстеження, яке включало докладне опитування, у тому числі заповнення «Короткого опитувальника щодо впливу нетримання сечі на якість життя» (ICIQ-SF), «Опитувальника щодо розладів сечовипускання» (UDI-6), «Короткого опитувальника щодо впливу нетримання сечі на якість життя» (IQ-7) та щоденника сечовипускання; проходження гінекологічного обстеження з позитивним результатом кашльової проби. Для розподілу пацієнток у досліджувані групи у співвідношенні 1:1 використовували просту рандомізацію з використанням псевдовипадкових чисел, згенерованих комп'ютером (група А – жінки, які отримували 500 мг ципрофлоксацину тричі на добу протягом 3 днів після операції; група В – жінки, які отримували 5 мл Канефрону Н перорально тричі на добу протягом 3 тиж). Дослідник Ева Рехбергер відповідала за належну рандомізацію, але не входила до групи дослідників, які безпосередньо проводили дослідження. Дослідники Сара Вавришок, Павел Мюгта та Беата Кулік-Рехбергер, які відповідали за оцінювання післяопераційної ефективності лікування, не знали про розподіл пацієнток у досліджувані групи.

Пацієнтки були допущені до участі в дослідженні після виключення наявності інших гінекологічних захворювань, таких, як міома, кісти яєчників або значний ступінь пролапсу

тазових органів (тільки пацієнтки з 0 або 1 ступенем за Міжнародною кількісною системою оцінки стадії пролапсу тазових органів (POPQ) були допущені до участі у дослідженні). Додаткові критерії невиключення в дослідження включали уродинамічно підтверджену гіперактивність м'язів детрузора та надмірну затримку сечі після сечовипускання (залишкова сеча після сечовипускання (PVR) >100 см³). Окрім того, попередній анамнез рецидивів ІСШ (визначався як ≥2 протягом 6 міс або ≥3 на рік) був додатковим критерієм виключення. Усі процедури виконували під короткочасною загальною анестезією (Диприван) стандартним раніше описаним способом із двома додатковими швами, щоб запобігти зсуву петлі під час її остаточного встановлення [22].

Для всіх операцій використовували монофіламентну (трансобтураторну) петлю для петльової уретропексії трансобтураторним доступом (ПУТД) (Herniamesh, Італія). Усі учасниці дослідження отримали одну дозу антибіотика цефіксиму (1 г) внутрішньовенно за 30 хв до початку хірургічної процедури, включно із введенням сечового катетера (згідно з протоколом лікарні). Цефіксим – це новий цефалоспорин, який активніший щодо ентеробактерій, ніж звичайні цефалоспорини. Близько 20% препарату виводиться з сечею у вигляді діючої речовини. Для всіх досліджуваних пацієнток ми непохитно дотримувалися правил стерильної катетеризації, що включали очищення періуретральної ділянки протягом 2 хв антисептичним розчином, носіння стерильних рукавичок та застосування суворої бездотикової стерильної методики операції, яка включає використання стерильного катетера, розчину антисептика, стерильного лігно-каїну та стерильної води для надування балона. Катетер Фолея був вилучений через 3 год після процедури. Пацієнтку просили спонтанно спорожнитися, коли вони відчували нормальну потребу в сечовипусканні після вилучення катетера Фолея. Залишковий об'єм сечі (PVR) оцінювали за допомогою ультразвуку.

Одразу після операції всі пацієнтки отримали спеціальну брошуру про можливі ускладнення цього виду операції, включно з усією необхідною інформацією про поведінкову профілактику інфекції сечовивідних шляхів.

Використані в цьому дослідженні критерії ІСШ та бактеріурії були наступними: для післяопераційних ІСШ позитивний результат тесту з використанням індикаторної смужки та посів сечі ≥10⁵ колонієутворюючих одиниць (КУО/мл) або ≥10⁴ КУО/мл із клінічними симптомами ІСШ, такими, як гіпертермія (38 °C) або біль у надлобковій ділянці. Учасницям дослідження порадили негайно зв'язатися з науковим персоналом та зібрати зразок сечі, якщо у них виникнуть симптоми сечовипускання, характерні для ІСШ. Якщо вони зв'язувалися з дослідним персоналом (Ева Рехбергер), їм проводили коротке структуроване опитування щодо типу та тривалості симптомів і направляли до своїх лікарів-спеціалістів для діагностики та лікування.

Первинною кінцевою точкою був відсоток учасниць, у яких протягом 6 міс після операції виникла клінічно діагностована та пролікована ІСШ, незалежно від того, чи були доступні результати посіву сечі. Діагноз і лікування призначав лікар-спеціаліст. Вторинними кінцевими точками були ефективність лікування за результатами гінекологічного огляду разом із кашльовою пробою при комфортно повному сечовому міхурі (200–250 мл) і подальша сонографічна оцінка залишкового об'єму сечі після спонтанного сечовипускання. Окрім того, суб'єктивну оцінку ефективності операції проводили з використанням опитувальників ICIQ-SF, UDI-6 і PQ-7, доповнених опитувальником «Загальне враження пацієнток щодо покращення стану» (PGI-I) з можливими варіантами відповіді «значно краще», «набагато краще», «трохи краще», «без змін», «трохи гірше», «набагато гірше» та «значно гірше» для оцінювання впливу операції на нетримання сечі, що існувало до виконаної процедури [23–25].

Статистичний аналіз

Статистично необхідний розмір вибірки для стандартизованої різниці середніх w=0,2 (стандарт середньої стандартизованої різниці середніх) та статистична потужність дослідження 0,95 були обчислені з використанням апріорного критерію відношення правдоподібності (G*Power, м. Дюссельдорф, Німеччина) [26]. Розмір вибірки – 495 пацієнток, результати дослідження яких оцінювалися у статистичному аналізі. Статистичний аналіз отриманих результатів проводили з використанням програми STATISTICA 10.0 PL [«Статсофт Полска Сп. з о.о.» (StatSoft Polska Sp. z o.o.), м. Краків, Польща]. Відповідність розподілу індивідуальних змінних усереднених груп нормальному розподілу перевіряли за допомогою критерію узгодженості Колмогорова–Смірнова з поправкою Ліллієфорса та критерію Шапіро–Уїлка. Для порівняння двох незалежних груп із використанням інтервальної варіабельності використовували t-критерій Стюдента, а критерій хі-квадрат – для двох незалежних груп із використанням номінальних змінних. Для перевірки відмінностей між вимірами застосовували однобічний дисперсійний аналіз ANOVA. Аналіз відмінностей між повторними вимірами в парах проводили за допомогою апостеріорного критерію Тьюкі. Рівень статистичної значущості відмінностей становив p<0,05.

3. Результати

Етапи дослідження, через які пройшли учасниці, наведено на рисунку.

Обидві групи були однорідні за віком, видом хірургічної операції (тільки ПУТД «ззовні-всередину») та тяжкості захворювання, як зазначено в балах опитувальника ICIQ-SF (табл. 1).

Після аналізу зібраних даних було виявлено, що 29 (10,98%) жінок у групі пацієнток, які отримували ципро-

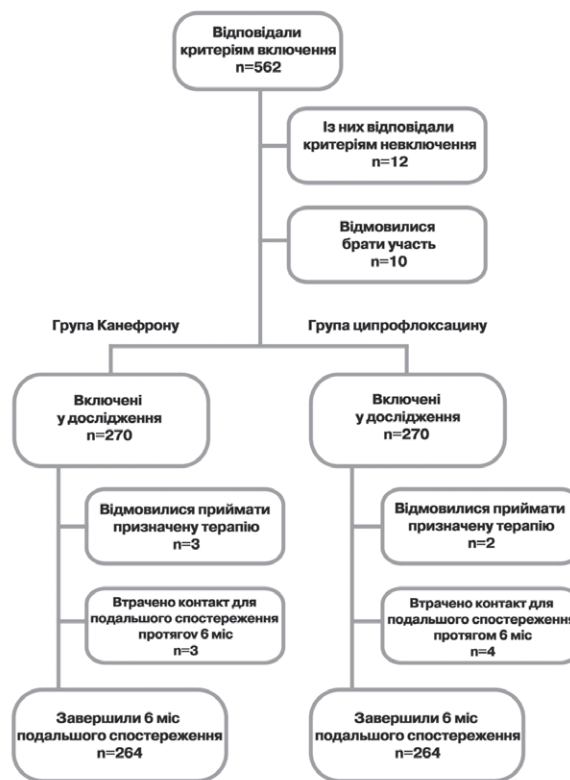


Схема етапів дослідження, через які пройшли учасниці

Таблиця 1

Демографічні дані пацієнток

Показник	Група Канефрону, n=264	Група ципрофлоксацину, n=264
Вік (роки), середнє + SD	53,45±11,54	52,76±12,43
ІМТ (кг/м ²), середнє ± SD	28,02±3,95	27,71±4,29
ІСІQ-SF	14,35±4,08	14,98±3,30

Примітки: ІМТ – індекс маси тіла, ІСІQ-SF – «Короткий опитувальник щодо впливу нетримання сечі на якість життя», SD – стандартне відхилення.

флоксацин, мали ІСШ, тоді як у групі пацієнток, які отримували Канефрон® Н, ІСШ діагностували у 36 (13,64%) жінок. Крім того, проміжний аналіз, проведений через 3 міс після операції, виявив розвиток ІСШ у 9 (3,4%) пацієнток у групі ципрофлоксацину та в 11 (4,1%) жінок у групі Канефрону Н. Критерій хі-квадрат засвідчив, що між двома препаратами не було статистично значущої різниці в ефективності профілактики інфекції сечовивідних шляхів ($\chi^2=0,86$; $p=0,35$).

Результати опитувальників ІСІQ-SF, UDI-6 і ІІQ-7 для обох дослідних груп наведені в табл. 2 і 3.

Як і очікувалося, клінічна ефективність процедури встановлення субуретрального слінга (ВСС) не розрізнялася статистично у двох досліджуваних групах, як продемонстрували результати опитування, а також результати заповнення опитувальника «Загальне враження пацієнток щодо покращення стану» (PGI-I). Більшість пацієнток оцінили результати операції як «значно краще» або «набагато краще», що становить 84,62% у групі ципрофлоксацину та 82,73% у групі Канефрону Н (критерій хі-квадрат; незначуще значення).

4. Обговорення

Сьогодні СУС є основним вибором для хірургічного втручання при СНС у жінок віком від 18 до 64 років, у той час як всі інші процедури боротьби з нетриманням сечі виконуються відносно рідко [9]. Окрім того, у Польщі СУС є найбільш популярним хірургічним методом лікування СНС [27]. Однак з огляду на тривале розслідування Управління з контролю якості харчових продуктів та лікарських засобів США (FDA) щодо ризику застосування вагінальних петель для хірургічного лікування СНС, у майбутніх дослідженнях критично важливо ретельно оцінити короткостроковий ризик, а також довгострокові результати застосування синте-

тичних слінгів порівняно з іншими операціями при стресовому нетриманні сечі.

Розробка методів зниження непотрібного ризику ІСШ – багатообіцяюча галузь для покращення якості лікування. Однак з точки зору охорони громадського здоров'я ми повинні проявляти обережність, щоб не захочувати використання антибіотиків, коли в цьому немає необхідності. Тому ми перевірили гіпотезу про те, що рослинний препарат (Канефрон® Н) ефективно знижує ризик ІСШ після вилучення катетера. Мета-аналіз отриманих результатів свідчить, що, незважаючи на використання антибіотикопрфілактики під час вилучення сечового катетера для запобігання подальших інфекцій сечовивідних шляхів, оціночна частота такого ускладнення коливається від 15% до 18% [28]. Це узгоджується з нашими даними, оскільки поширеність ІСШ серед пацієнток, які отримували профілактику ципрофлоксацином, становила приблизно 11%.

У рандомізованому клінічному дослідженні не меншої ефективності фази ІІІ було проведено порівняння між препаратом Канефрон® Н та фосфоміцин трометамолом (ФТ) із відповідними плацебо при лікуванні неускладнених інфекцій сечовивідних шляхів. Пацієнтки у групі ФТ ($n=334$) отримували 3 г фосфоміцину або плацебо, тоді як пацієнтки в групі Канефрону Н ($n=325$) отримували дві активні таблетки, вкриті плівковою оболонкою, або плацебо тричі на добу протягом 1 тиж. Протягом 38 днів періоду подальшого спостереження 89,8% учасниць із групи ФТ і 83,5% із групи Канефрону Н не потребували додаткового лікування антибіотиками, що підтверджує не меншу ефективність цього рослинного препарату. Найпоширенішими побічними реакціями, що виникли під час лікування (ПРВЛ), були шлунково-кишкові симптоми, про які повідомили 22 пацієнтки з групи ФТ та 13 пацієнток з групи Канефрону Н. Тільки в одній пацієнтки з групи Канефрону Н розвинувся пієлонефрит середнього ступеня тяжкості [21].

В іншому проспективному рандомізованому дослідженні вивчали ефективність та безпеку препарату Канефрон® Н порівняно з ципрофлоксацином як монотерапію при лікуванні неускладнених ІСШ. Через 1 міс спостереження клінічне одужання становило 93,75% у групі Канефрону Н і 91,3% – у групі ципрофлоксацину. Через місяць рецидиви ІСШ зафіксовані у 18,8% і 12,5% пацієнток відповідно [29].

Катетеризація сечового міхура, навіть нетривала, підвищує ризик подальших ІСШ. Епідеміологічні дані однозначно свідчать, що ІСШ є причиною близько 40% внутрішньолікарняних інфекцій, і переважна більшість цих інфекцій пов'язана із сечовими катетерами [30]. Загалом з різних при-

Таблиця 2

Вплив операції ПУТД на результати опитувальників ІСІQ-SF, UDI-6 і ІІQ-7 у пацієнток, які отримували Канефрон® Н

Група Канефрону Н	(Т0)	(Т1)	(Т2)	ANOVA	Апостеріорне опитування
	До лікування Середнє ± SD	Через 3 міс Середнє ± SD	Через 6 міс Середнє ± SD		
UDI-6	64,03±18,98	14,79±22,21	15,78±22,77	$F_{(2,526)}=641,24$ $p<0,001$	T1 проти T2: $p<0,001$ T1 проти T3: $p<0,001$ T2 проти T3: $p<0,80$
ІІQ-7	62,82±24,30	14,45±27,11	15,10±28,15	$F_{(2,526)}=470,33$ $p<0,001$	T1 проти T2: $p<0,001$ T1 проти T3: $p<0,001$ T2 проти T3: $p<0,93$
ІСІQ-SF	14,35±4,08	3,06±5,03	3,83±5,77	$F_{(2,524)}=693,34$ $p<0,001$	T1 проти T2: $p<0,001$ T1 проти T3: $p<0,001$ T2 проти T3: $p<0,06$

Примітки: ПУТД – петльова уретропексія трансобтураторним доступом, ІСІQ-SF – «Короткий опитувальник щодо впливу нетримання сечі на якість життя», UDI-6 – «Опитувальник щодо розладів сечовипускання», ІІQ-7 – «Опитувальник щодо впливу нетримання сечі на якість життя», жирний шрифт – статистична значущість.

Вплив операції ПУТД на результати опитувальників ICIQ-SF, UDI-6 і IIQ-7 у пацієнток, які отримували ципрофлоксацин

Група ципрофлоксацину	(T0)	(T1)	(T2)	ANOVA	Апостеріорне опитування
	До лікування Середнє ± SD	Через 3 міс Середнє ± SD	Через 6 міс Середнє ± SD		
UDI-6	67,21±9,68	13,87±0,43	14,60±2,14	$F_{(2,526)}=761,21$ $p<0,001$	T1 проти T2: p<0,001 T1 проти T3: p<0,001 T2 проти T3: p<0,89
IIQ-7	64,57±2,26	12,95±6,08	13,76±2,89	$F_{(2,526)}=564,78$ $p<0,001$	T1 проти T2: p<0,001 T1 проти T3: p<0,001 T2 проти T3: p<0,89
ICIQ-SF	14,98±3,30	2,26±5,29	3,00±5,24	$F_{(2,526)}=879,42$ $p<0,001$	T1 проти T2: p<0,001 T1 проти T3: p<0,001 T2 проти T3: p<0,07

Примітки: UDI-6 – «Опитувальник щодо розладів сечовипускання», ICIQ-SF – «Короткий опитувальник щодо впливу нетримання сечі на якість життя», IIQ-7 – «Опитувальник щодо впливу нетримання сечі на якість життя», SD – стандартне відхилення, жирний шрифт – статистична значущість.

чин катетер сечового міхура встановлюють 23,6% пацієнткам, які перебувають у лікарнях [31]. Зменшення тривалості перебування катетера значно знижує ризик розвитку ІСШ, але ризик все ж залишається значним: досягає 38% протягом 6 тиж після вилучення катетера серед жінок, які перенесли короткострокову катетеризацію для планової гінекологічної операції [7–8]. Звичайно, короткострокове використання постійного уретрального катетера є безпечною та ефективною стратегією для підтримки здоров'я сечового міхура під час та одразу після операції ВСС, що сприяє поліпшенню результатів, побічно пов'язаних із цілісністю сечового міхура. Хоча після залобкового встановлення слінга настійно рекомендується цистоскопія, у клінічній практиці після трансобтураторної процедури цистоскопія зазвичай виконується тільки в разі появи крові в катетері сечового міхура [32].

Фактично, у нашій досліджуваній групі ми не виконували жодної цистоскопії під час операції через відсутність підозри на пошкодження сечового міхура, наприклад, чіткої появи сечі більш ніж через 3 год після операції. Однак встановлення постійного уретрального катетера пов'язане з ризиком ускладнень, оскільки пов'язане з ризиком розвитку ІСШ. Раніше повідомлялося, що серед жінок, які перенесли планову урогенітальну операцію, 6-тижнева кумулятивна частота симптоматичних ІСШ після вилучення катетера досягає 10–64% [33]. Протягом декількох годин після введення сечового катетера бактерії колонізують його поверхню; частота виникнення значної бактеріурії становить 5% на добу, поки катетер залишається в сечовому міхурі. У проспективному рандомізованому дослідженні порівнювали 3-годинне та 24-годинне вилучення сечового катетера та вагінального тампона після операції при пролапсі піхви [34].

Автори дійшли висновку, що існує тенденція до збільшення інфікування при тривалішій катетеризації, і рекомендували вилучати катетер та вагінальний тампон через 3 год, забезпечуючи після цього ретельне післяопераційне спостереження за пацієнтом. Фактично, у нашому дослідженні всім пацієнткам вилучили катетер протягом 3 год після процедури. За даними Fooon et al., не зафіксовано відмінностей між антибактеріальною терапією та плацебо за частотою симптоматичних ІСШ у групі пацієнток, які перенесли короткочасну катетеризацію для проведення уродинамічних досліджень [35]. Також було доведено, що Канефрон® Н може бути ефективним у профілактиці інфекції сечовивідних шляхів у пацієнток, що проходять уродинамічні дослідження (УД).

У дослідження були включені пацієнтки зі змішаним нетриманням сечі, нейрогенним сечовим міхуром або симптомами нижніх сечовивідних шляхів нез'ясованої етіології. Пацієнтки з хоча б одним фактором ризику розвитку ІСШ

випадковим чином отримували одноразову пероральну дозу (3 г) фосфоміцину трометамолу або Канефрону Н (5 мл перорально тричі на добу протягом 7 днів). Усім рандомізованим пацієнткам проводили уродинамічні дослідження, у тому числі цистометрію з катетеризацією сечового міхура. Симптоми ІСШ спостерігалися у 2,8% пацієнток, які отримували фосфоміцин трометамол, та у 2,7% пацієнток у групі фітотерапевтичного препарату. Між досліджуваними групами не було різниці в будь-яких додаткових побічних реакціях.

Отже, автори дійшли висновку, що профілактика ІСШ із застосуванням Канефрону Н може вважатися хорошою та безпечною альтернативою антибіотикопрофілактиці, що застосовується після уродинамічних досліджень [20]. Навіть у поточних настановах щодо профілактики відзначено, що у випадках неускладнених ІСШ неантибіотикопрофілактика має бути пріоритетнішою за профілактику із застосуванням антибіотиків [36].

Проте у нашого дослідження є кілька обмежень. У дослідженні відсутня група плацебо. Окрім того, ми не порівнювали ефект введення стерильного катетера з ефектом чистої методики операції [37]. Ми також не порівнювали латексні, силіконові або покриті сріблом постійні уретральні катетери, хоча такі порівняння можна знайти у науковій літературі [38, 39]. У всіх наших пацієнток використовувалися тільки традиційні латексні катетери, і тому ми не можемо виключити, що тип катетера може вплинути на ймовірність інфекції сечового міхура після операції ВСС. Також ми не випробовували будь-які інші рослинні препарати, які можуть бути ефективними для зменшення вираженості ІСШ після катетеризації (наприклад, препарати з журавлини) [40]. Однак дизайн, проведення та аналіз випробувань, а також активний нагляд за їхніми результатами відповідали найвищим стандартам. Більш того, ми глибоко переконані в тому, що різниці в результатах була спричинена помилкою (помилкою першого роду).

5. Висновки

Стратегії для скорочення тривалості катетеризації, що супроводжуються ефективними профілактичними заходами для зменшення ймовірності КАІСШ, мають бути ретельно розглянуті в кожному конкретному випадку; такі заходи є багатообіцяючими для зменшення захворюваності КАІСШ та підвищення якості життя пацієнток. Післяопераційна профілактика за допомогою фітотерапевтичних препаратів може розглядатися як привабливий варіант скорочення застосування антибіотиків серед пацієнток, які перенесли операції ПУТД.

Внесок авторів: Концептуалізація статті – Томаш Рехбергер та Ева Рехбергер; методологія – Ева Рехбергер та Анджей Врубель; формальний аналіз – Ева Рехбергер та Беата Кулік-Рехбергер; безпосереднє проведення дослідження – Ева Рехбергер, Анджей Врубель, Сара Варришок, Павел Міотла; підготовка первинного проекту статті – Томаш Рехбергер, Ева Рехбергер, Павел Міотла та Анджей Кушка; рецензування та редагування – Ева Рехбергер, Павел Міотла, Томаш Рехбергер, Беата Кулік-Рехбергер, Анджей Кушка та Анджей Врубель. Усі автори прочитали опубліковану версію рукопису та погодили її.

Фінансування: Це дослідження було профінансоване Люблінським медичним університетом, номер гранту в Польщі DS 328.

Конфлікт інтересів: Томаш Рехбергер – гонорари за публічні виступи від компанії «Астеллас» (Astellas), «Адамед» (Adamed), «Байер» (Bayer) та «Біонорика» (Bionorica). Займався дослідженнями для компанії «Байер». Павел Міотла – гонорари за публічні виступи від компанії «Астеллас», «Адамед» та «Біонорика». Займався дослідженнями для компанії «Байер».

Автори заявляють, що не мають конфлікту інтересів.

Примітка видавця: MDPI зберігає за собою нейтралітет стосовно юридичних претензій в опублікованих картах та приналежності до організації. © 2020 Авторі статті. Власник ліцензії – MDPI, Базель, Швейцарія.

Ця стаття знаходиться в відкритому доступі і розповсюджується відповідно до умов ліцензії Creative Commons Attribution (CC BY) (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Foxman, B. Recurring urinary tract infection: Incidence and risk factors. *Am. J. Public Health* 1990, 80, 331–333. [CrossRef]
2. Available online: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/antibiotic-resistance> (accessed on 28 August 2020).
3. Stamm, W.E. *Urinary Tract Infections*, 4th ed.; Bennett, J.V., Brachman, P.S., Eds.; Lippincott-Raven: Philadelphia, PA, USA, 1998; pp. 477–483.
4. Foxman, B. Urinary tract infection syndromes: Occurrence, recurrence, bacteriology, risk factors, and disease burden. *Infect. Dis. Clin. N. Am.* 2014, 28, 11–13. [CrossRef]
5. Lo, E.; Nicolle, L.; Classen, D.; Arias, K.M.; Podgorny, K.; Anderson, D.J.; Burstin, H.; Caffee, D.P.; Coffin, S.E.; Dubberke, E.R.; et al. Strategies to prevent catheter associated urinary tract infections in acute care hospitals. *Infect. Cont. Hosp. Epid.* 2008, 29, S41–S50. [CrossRef]
6. Crowe, H.; Clift, R.; Duggan, G.; Bolton, D.; Costello, A. Randomised study of the effect of midnight removal of urinary catheters. *Urol. Nurs.* 1994, 14, 18–20.
7. Kamilya, G.; Seal, S.L.; Mukherji, J.; Bhattacharyya, S.K.; Hazra, A. A randomized controlled trial comparing short versus long-term catheterization after uncomplicated vaginal prolapse surgery. *J. Obstet. Gynaecol. Res.* 2010, 36, 154–158. [CrossRef]
8. Foxman, B.; Cronenwett, A.E.W.; Spino, C.; Berger, M.B.; Morgan, D.M. Cranberry juice capsules and urinary tract infection after surgery: Results of a randomized trial. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2015, 213, 194.e1. [CrossRef]
9. Jonsson Funk, M.; Levin, P.J.; Wu, J.M. Trends in the surgical management of stress urinary incontinence. *Obstet. Gynecol.* 2012, 119, 845–851. [CrossRef]
10. Tew, L.; Pomfret, I.; King, D. Infection risks associated with urinary catheters. *Nurs. Stand.* 2005, 20, 55–61. [CrossRef]
11. Tambyah, P.A.; Halvorson, K.T.; Maki, D.G. A prospective study of pathogenesis of catheter associated urinary tract infections. *Mayo Clin. Proc.* 1999, 74, 131–136. [CrossRef]
12. Saint, S.; Greene, M.T.; Krein, S.L.; Rogers, M.A.; Ratz, D.; Fowler, K.E.; Edson, B.S.; Watson, S.R.; Meyer-Lucas, B.; Masuga, M.; et al. A program to prevent catheter-associated urinary tract infection in acute care. *N. Engl. J. Med.* 2016, 374, 2111–2119. [CrossRef]
13. Singh, R.; Hokenstad, E.D.; Wiest, S.R.; Kim-Fine, S.; Weaver, A.L.; McGree, M.E.; Klingele, C.J.; Trabuco, E.C.; Gebhart, J.B. Randomized controlled trial of silver-alloy-impregnated suprapubic catheters versus standard suprapubic catheters in assessing urinary tract infection rates in urogynecology patients. *Int. Urogynecol. J.* 2019, 30, 779–787. [CrossRef]
14. Milan, P.B.; Ivan, I.M. Catheter-associated and nosocomial urinary tract infections: Antibiotic resistance and influence on commonly used antimicrobial therapy. *Int. Urol. Nephrol.* 2009, 41, 461–464. [CrossRef]
15. Naber, K.G. Efficacy and safety of the phytotherapeutic drug Canephron® N in prevention and treatment of urogenital and gestational disease: Review of clinical experience in Eastern Europe and Central Asia. *Res. Rep. Urol.* 2013, 5, 39–46.
16. Künstle, G.; Brenneis, C.; Haunschild, J. Efficacy of Canephron® N against bacterial adhesion, inflammation and bladder hyperactivity. *Eur. Urol. Suppl.* 2013, 12, e671. [CrossRef]
17. Künstle, G.; Brenneis, C.; Pergola, C.; Werz, O.; Haunschild, J. Anti-inflammatory effects of Canephron® N and effectiveness in a model of interstitial cystitis. *Urologe* 2013, 52 (Suppl. S1), e97.
18. Marcon, J.; Schubert, S.; Stief, C.G.; Magistro, G. In vitro efficacy of phytotherapeutics suggested for prevention and therapy of urinary tract infections. *Infection* 2019, 47, 937–944. [CrossRef]
19. Nausch, B.; Pace, S.; Pein, H.; Koberle, A.; Rossi, A.; Künstle, G.; Werz, O. The standardized herbal combination BNO 2103 contained in Canephron® N alleviates inflammatory pain in experimental cystitis and prostatitis. *Phytomedicine* 2019, 60, 152987. [CrossRef]
20. Miotla, P.; Wawrysiuk, S.; Naber, K.; Markut-Miotla, E.; Skorupski, P.; Skorupska, K.; Rechberger, T. Should We Always Use Antibiotics after Urodynamic Studies in High-Risk Patients? *Biomed. Res. Int.* 2018, 2018, 1607425. [CrossRef]
21. Wagenlehner, F.M.; Abramov-Sommariva, D.; Höller, M.; Steindl, H.; Naber, K.G. Non-Antibiotic Herbal Therapy (BNO 1045) versus Antibiotic Therapy (Fosfomycin Trometamol) for the Treatment of Acute Lower Uncomplicated Urinary Tract Infections in Women: A Double-Blind, Parallel-Group, Randomized, Multicentre, Non-Inferiority Phase III Trial. *Urol. Int.* 2018, 101, 327–336.
22. Rechberger, T.; Futyma, K.; Jankiewicz, K.; Adamiak, A.; Bogusiewicz, M.; Bartuzi, A.; Miotla, P.; Skorupski, P.; Tomaszewski, J. Tape fixation: An important surgical step to improve success rate of anti-incontinence surgery. *J. Urol.* 2011, 186, 180–184. [CrossRef]
23. Kelleher, C.J.; Cardozo, L.D.; Khullar, V.; Salvatore, S. A new questionnaire to assess the quality of life of urinary incontinent women. *Br. J. Obstet. Gynaecol.* 1997, 104, 1374–1379. [CrossRef] [PubMed]
24. Shumaker, S.A.; Wyman, J.F.; Uebersax, J.S.; McClish, D.; Fantl, J.A. Health related quality of life measures for women with urinary incontinence: The urogenital distress inventory and the incontinence impact questionnaire. *Qual. Life Res.* 1994, 3, 291–306. [CrossRef]
25. Uebersax, J.S.; Wyman, J.F.; Shumaker, S.A.; McClish, D.K.; Fantl, J.A. Short forms to assess life quality symptom distress for urinary incontinence in women: The incontinence impact questionnaire and the urogenital distress inventory. *NeuroUrol. Urodyn.* 1995, 14, 131–139. [CrossRef] [PubMed]
26. Faul, F.; Erdfelder, E.; Lang, A.G.; Buchner, A. G* Power 3: A flexible statistical power analysis program for the social, behavioral, and biomedical sciences. *Behav. Res. Methods* 2007, 39, 175–191. [CrossRef]
27. Skorupska, K.; Rechberger, T.; Bogusiewicz, M.; Adamiak-Godlewska, A.; Kwiatkowska, A.; Miotla, P. Current trends in urogynecological surgeries in Poland. *Int. Urogynecol. J.* 2020, 31, 1627–1632. [CrossRef]
28. Marschall, J.; Carpenter, C.R.; Fowler, S.; Trautner, B.W. CDC Prevention Epi-centers Program. Antibiotic Prophylaxis for Urinary Tract Infections After Removal of Urinary Catheter: Meta-Analysis. *BMJ* 2013, 346, f3147. [CrossRef]
29. Davidov, M.I.; Bunova, N.E. Comparative assessment of Canephron N and ciprofloxacin as monotherapy of acute uncomplicated cystitis in women. *Urologia* 2018, 4, 24–32. [CrossRef]
30. Savas, L.; Guvel, S.; Onlen, Y.; Savas, N.; Duran, N. Nosocomial urinary tract infections: Microorganisms, antibiotic sensitivities and risk factors. *West Indian Med. J.* 2006, 55, 188–193. [CrossRef]
31. Dudeck, M.A.; Horan, T.C.; Peterson, K.D.; Allen-Bridson, K.; Morrell, G.; Antilla, A.; Pollock, D.A.; Edwards, J.R. National Healthcare Safety Network (NHSN) report, data summary for 2011, device-associated module. *Am. J. Infect. Control* 2013, 41, 286–300. [CrossRef] [PubMed]
32. Stewart, L.E.; Hall, E.; Carberry, C.L. Cystoscopy at the time of incontinence and prolapse surgery. *Curr. Opin. Obstet. Gynecol.* 2018, 30, 441–445. [CrossRef]
33. Falagas, M.E.; Athanasiou, S.; Iavazzo, C.; Tokas, T.; Antsaklis, A. Urinary tract infections after pelvic floor gynecological surgery: Prevalence and effect of antimicrobial prophylaxis. A systematic review. *Int. Urogynecol. J. Pelvic. Floor. Dysfunct.* 2008, 19, 1165–1172. [CrossRef] [PubMed]
34. Glavind, K.; Morup, L.; Madsen, H.; Glavind, J. A prospective, randomised, controlled trial comparing 3 hour and 24 hour postoperative removal of bladder catheter and vaginal pack following vaginal prolapse surgery. *Acta Obstet. Gynecol. Scand.* 2007, 86, 1122–1125. [CrossRef] [PubMed]
35. Foon, R.; Toozs-Hobson, P.; Latthe, P. Prophylactic antibiotics to reduce the risk of urinary tract infections after urodynamic studies. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2012, 10, CD008224. [CrossRef] [PubMed]
36. Naber, K.G.; Bonkat, G.; Wagenlehner, F.M.E. The EAU and AUA/CUA/SUFU Guidelines on Recurrent Urinary Tract Infections: What is the Difference? *Eur. Urol.* 2020, 29, S0302-2838(20)30461-9.
37. Carapeti, E.A.; Andrews, S.M.; Bentley, P.G. Randomised study of sterile versus non sterile urethral catheterisation. *Ann. R. Coll. Surg. Engl.* 1996, 78, 59–60.
38. Nickel, J.C.; Feero, P.; Costerton, J.W.; Wilson, E. Incidence and importance of bacteriuria in postoperative, short-term urinary catheterization. *Can. J. Surg.* 1989, 32, 131–132.