

АССОЦИАЦИЯ СПЕЦИАЛИСТОВ
КОНСЕРВАТИВНОЙ ТЕРАПИИ В УРОЛОГИИ «АСПЕКТ»
Учреждена Российским обществом урологов в 2014 году

АСПЕКТЫ МЕТАФИЛАКТИКИ ЦИСТИТА

Рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое
проспективное клиническое исследование применения БАД
«D-Манноза Суперкомплекс»
(«Эвалар»)

КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

А.З. Винаров, Л.Г. Спивак



Москва, 2025



D-МАННОЗА

СУПЕРКОМПЛЕКС от «ЭВАЛАР»

Способствует защите от инфекций мочевыводящих путей и предотвращению рецидивов¹



Доказанная клиническая эффективность для проведения метафилактики рецидивирующего цистита*

* По результатам мультицентрового рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого проспективного клинического исследования. Главный исследователь – д.м.н., профессор Л.Г. Спивак.

- D-манноза препятствует адгезии бактерий к клеточным стенкам мочевыводящих путей^{1,2}
- Арбутин в составе толокнянки создает бактерицидную среду к E. Coli и другим видам патогенных бактерий³
- Арбутин имеет мочегонный эффект, усиливает элиминацию бактерий, препятствуя бактериальной адгезии и колонизации^{1,3}

D-МАННОЗА СУПЕРКОМПЛЕКС – СИНЕРГИЯ 4х КОМПОНЕНТОВ

D-манноза + Клюквы экстракт + Толокнянки экстракт + Магния цитрат

Состав усилен арбутином ¹	
D-манноза	2000 мг
Клюквы экстракт	100 мг
Толокнянки экстракт	80 мг, содержание арбутина 8 мг
Магния цитрат	30 мг



evalar.ru

¹ D-МАННОЗА Суперкомплекс. CoГР: AM.01.07.01.003.R.000683.07.22 от 20.07.2022 г. ² Букерт Дж., Берглунд Дж., Шембри М., де Генст Э., Коулс Л., Вюрер М. и др. Исследования по связыванию с рецепторами выявили новый класс высокоаффинных ингибиторов адгезии FimH Escherichia coli. Молекулярная микробиология. 2004 ноя 25;55(2):441–55. ³ Комитет по лекарственным средствам растительного происхождения (HMPC). Отчет об оценке Arctostaphylos uva-ursi (L.) Spreng., лист, 2012.

НЕ ЯВЛЯЕТСЯ ЛЕКАРСТВЕННЫМ СРЕДСТВОМ

**АССОЦИАЦИЯ СПЕЦИАЛИСТОВ КОНСЕРВАТИВНОЙ
ТЕРАПИИ В УРОЛОГИИ «АСПЕКТ»**

Учреждена Российским обществом урологов в 2014 году

А.З. Винаров, Л.Г. Спивак

**АСПЕКТЫ МЕТАФИЛАКТИКИ ЦИСТИТА
Рандомизированное двойное слепое
плацебо-контролируемое проспективное
клиническое исследование применения БАД
«D-манноза Суперкомплекс»
(«ЭВАЛАР»)**

КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ



Москва
2025

УДК 616.62-002-055.2-084

ББК 56.9

В48

Винаров, Андрей Зиновьевич.

- В48 Аспекты метафилактики цистита: рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое проспективное клиническое исследование применения БАД «D-Манноза Суперкомплекс» («Эвалар») : клинические рекомендации / А. З. Винаров, Л. Г. Спивак; Ассоц. специалистов консерватив. терапии в урологии «АСПЕКТ». – Санкт-Петербург: Скифия-Принт, - Москва: ПрофМедПресс, 2025. – 44 с.

ISBN 978-5-00197-195-5

Клинические рекомендации открывают серию материалов по диагностике, лечению, профилактике и метафилактике урологических заболеваний. Мы искренне надеемся, что «клинреки от АСПЕКТА» станут настоящей настольной книгой для урологов, гинекологов, врачей общей практики и терапевтов.

Авторы:

Винаров Андрей Зиновьевич, доктор медицинских наук, профессор Института урологии и репродуктивного здоровья человека Сеченовского университета, президент Ассоциации специалистов консервативной терапии в урологии «АСПЕКТ»;

Спивак Леонид Григорьевич, доктор медицинских наук, профессор Института урологии и репродуктивного здоровья человека Сеченовского университета, председатель Совета Ассоциации специалистов консервативной терапии в урологии «АСПЕКТ».

УДК 616.62-002-055.2-084

ББК 56.9

ISBN 978-5-00197-195-5

© Винаров А. З., Спивак Л. Г., 2025
© Оформление: ООО «ПрофМедПресс», 2025

СОДЕРЖАНИЕ

Введение	5
Актуальность.....	6
Обоснование выбора средств для комплекса метафилактики	7
Исследуемый комплекс	9
Дизайн исследования и методы.....	12
Статистические методы исследования	12
Краткое описание исследования	16
Лабораторная диагностика, проводимая в рамках протокола	17
Основные параметры безопасности	19
Основные критерии оценки эффективности метафилактики рецидивирующей инфекции нижних мочевыводящих путей	20
Результаты	20
Частота развития рецидивов, время до исчезновения симптомов, время до развития рецидива.....	21
Динамика лабораторных показателей мочи.....	23
Обсуждение	27
Выводы.....	30
Заключение	31
Рекомендуемые алгоритмы метафилактики для практикующего специалиста.....	31
Список литературы	32

Уважаемые коллеги!

Перед вами первые клинические рекомендации Ассоциации специалистов консервативной терапии в урологии «АСПЕКТ», посвященные метафилактике цистита с использованием D-маннозы.

Эти рекомендации открывают серию материалов по диагностике, лечению, профилактике и метафилактике урологических заболеваний. Мы искренне надеемся, что «клинреки от АСПЕКТА» станут настоящей настольной книгой для урологов, гинекологов, врачей общей практики и терапевтов.

Ассоциация «АСПЕКТ» существует уже 11 лет. Все эти годы нашей основной задачей была популяризация доказательной медицины, возможность поделиться в простой и доступной форме самыми актуальными профессиональными знаниями, применимыми в ежедневной практике врача. Мы убеждены, что информация, которой удобно пользоваться, – это информация, которая действительно работает на благо пациента. Именно поэтому в наших рекомендациях особое внимание в первую очередь уделено ясным клиническим акцентам и учету российских реалий, простым и логичным алгоритмам действий.

*С уважением, составители рекомендаций, члены
Ассоциации специалистов консервативной терапии
в урологии «АСПЕКТ»*

Введение

Цистит является одним из самых распространенных инфекционно-воспалительных заболеваний мочевыводящих путей у женщин. Рецидивирующее течение данного заболевания представляет собой серьезную клиническую и социальную проблему, существенно влияя на качество жизни пациенток, увеличивая частоту обращений за медицинской помощью. Повторяющиеся эпизоды инфекции не только нарушают привычный ритм жизни, но и приводят к значимому повышению назначений антибактериальных препаратов, что способствует росту антимикробной резистентности. В этих условиях профилактика и метафилактика становятся не просто важным направлением, а неотъемлемой частью стратегии ведения пациентов.

Основным акцентом превентивной тактики, ее наиболее актуальным направлением становится разработка и внедрение немедикаментозных и вспомогательных методов профилактики рецидивов. В настоящее время неантибактериальные методы профилактики рецидивирующей инфекции мочевыводящих путей (РИМП) занимают значимое место в структуре контроля над заболеванием. Одним из таких подходов является применение неантибактериальных комплексов – составов, включающих в себя компоненты, дополняющие или усиливающие эффект при совместном применении. Такие комплексы можно рассматривать как «коктейли» биологически активных ингредиентов – продуктов, целью применения которых является возможность способствовать полноценной защите мочевого пузыря и предупреждению рецидивов ИМП, в первую очередь путём снижения риска прикрепления уропатогенных бактерий к уротелию мочевого пузыря.

Сегодня, когда наши коллеги из Европейской ассоциации урологов (ЕАУ) стали не только всерьез говорить о возможной профилактике рецидивов ИМП с помощью неантибактериальных средств, но и широко рассматривают возможность применения ряда таких продуктов для лечения острой неосложненной ИМП [1], мы обязаны пристально изучить реальные возможности практического применения подобных продуктов в качестве метафилактических средств и составить обоснованные алгоритмы их использования с целью предотвращения частых обострений РИМП.

Актуальность

Важность проведения метафилактики РИМП подчеркивают данные статистики: около 30 млн случаев цистита ежегодно регистрируется в России [2, 3]. Более того, для практикующих специалистов очевидно, что эти данные не могут быть исчерпывающе точными: далеко не все пациентки обращаются за медицинской помощью [4]. Общеизвестно, что многие женщины, не желая или не имея возможности тратить время на визит к специалисту, пользуются поисковиками в сети Интернет, идут за советом к подругам или родственницам, обращаются непосредственно в аптеки. Неадекватно назначенная терапия приводит к неблагоприятной тенденции роста числа случаев рецидивирующего течения циститов: у каждой третьей женщины обострения отмечаются в течение года после возникновения первичного эпизода [5, 6].

В настоящих клинических рекомендациях мы не рассматриваем аспекты лечения обострений: длительное время они практически не меняются во всем мире. Первой линией терапии острых неосложненных циститов многие годы остаются фосфомицина трометамол и препараты из группы нитрофуранов. Следующим важным шагом в лечении обострений станет появление рекомендаций по применению неантибактериальных средств терапии, но пока для таких рекомендаций еще недостаточно прочна доказательная база.

Несколько иначе обстоит дело с применением подобных вариантов при контроле над обострениями циститов: профилактике РИМП у женщин посвящено большое количество исследований, разработаны различные схемы профилактики. Однако на данный момент вопрос метафилактики остается актуальным и до конца не решенным. В клинических рекомендациях ЕАУ 2025 года для профилактики рецидивов ИМП рекомендованы следующие методы: увеличение потребления жидкости, вагинальное замещение эстрогена у женщин в постменопаузе, иммуноактивная профилактика, местное или пероральное применение пробиотиков, содержащих штаммы с доказанной эффективностью для восстановления флоры влагалища, применение клюквенных продуктов, использование D-маннозы, использование метенамина гиппурата, использование эндовезикальных инстилляций гиалу-

роновой кислоты или комбинации гиалуроновой кислоты и хондроитина сульфата [1]. Профилактика антимикробными препаратами также имеет место быть – постоянная или посткоитальная, если неэффективны неантимикробные вмешательства.

При обсуждении проблемы и анализе масштабов распространенности РИМП становится очевидной необходимость поиска эффективных мер предупреждения развития очередного эпизода ИМП. Такую систему мер целесообразно называть метафилактикой.

И неспроста вопросы метафилактики цистита рассматриваются в клинических рекомендациях, написанных Ассоциацией специалистов консервативной терапии в урологии «АСПЕКТ». Ранее понятие о метафилактике существовало только для характеристики мероприятий по предотвращению камнеобразования при уролитиазе. Впервые термин «метафилактика» по отношению к РИМП был предложен президентом Ассоциации специалистов консервативной терапии в урологии «АСПЕКТ», профессором Андреем Зиновьевичем Винаровым. Принимая во внимание огромное количество публикаций, касающихся профилактических методов в отношении ИМП, необходимо отметить, что все еще ведутся поиски оптимального сочетания как лекарственных, так и немедикаментозных мер. Метафилактический принцип ведения пациентов, успешно применяемый у больных с мочекаменной болезнью, до сих пор не внедрен у больных с ИМП. Клинические рекомендации АСПЕКТа призваны изменить эту ситуацию.

Обоснование выбора средств для комплекса метафилактики

При выборе средств метафилактики нельзя не уделять внимание механизмам вирулентности уропатогенных микробов. Наиболее часто, как демонстрируют исследования UTIAP I и II, «ДАРМИС», среди патогенов, вызывающих РИМП, встречаются грамотрицательные бактерии кишечной группы, представители семейства *Enterobacteriales* [7, 8]. Уропатогенная *Escherichia coli* является основным возбудителем, она выявляется в 75% случаев [9]. Подобные выводы были сделаны на основании мультицентрового исследования ECO-SENS Project, проведенного в 16 странах Европы и Канаде [10]. Свою патогенность *E. coli* проявляет благодаря **способности к адгезии к слизистой оболочке мо-**

чевого пузыря, которая происходит при помощи фимбрий. Основную часть ИМП связывают с тремя типами фимбрий, из которых можно выделить фимбрии 1-го типа, играющие главную роль в возникновении цистита. На кончиках фимбрий 1-го типа расположены специальные белки адгезины FimH, при помощи которых уропатогены связываются с рецепторами уроплакина 1a [1, 11]. Знания о механизмах реализации вирулентности путем связывания микробов со слизистой мочевого пузыря приводят нас к логичному выводу о том, что **средства, способные нарушать эту адгезию, будут приводить к предупреждению развития очередных обострений РИМП.** И такие продукты известны и довольно хорошо изучены. Одним из них является D-манноза. Она представляет собой простой сахар, который обладает структурным сходством с остатками маннозы на поверхности уротелия или трансмембранными белками, такими как уроплакин 1a. D-манноза способна насыщать FimH-адгезины, что препятствует прикреплению *E. coli*, опосредованному FimH и фимбриями 1-го типа, за счет механизма конкурентного ингибирования и способствует выведению патогенов с мочой [12–14]. Таким образом, применение D-маннозы как средства метафилактики опирается на современные представления о патогенезе РИМП, прежде всего связанным с адгезией бактерий *E. coli* к уротелию. D-манноза нарушает этот процесс, снижая риск повторного инфицирования и позволяя сократить частоту назначения антибиотикотерапии.

Другим продуктом, проявляющим антиадгезивные свойства, являются проантоцианидины, содержащиеся в экстракте клюквы. Они также препятствуют прикреплению *E. coli* к стенкам мочевого пузыря. Помимо этого, проантоцианидины обладают противовоспалительным, мочегонным и противомикробным эффектом. Они создают кислую среду в мочевом пузыре, в результате чего такие микроорганизмы, как *E. coli*, теряют способность к размножению и погибают. В клинических рекомендациях ЕАУ 2025 года клюква также присутствует, при этом уровень достоверности рекомендации по применению клюквенных средств в сочетании с увеличенным потреблением воды для лечения острых симптомов цистита и профилактики рецидивов имеет уровень доказательности 1a, а рекомендация имеет рейтинг «сильная».

Говоря о комплексном воздействии при метафилактике рецидивов цистита, нельзя не упомянуть о свойствах давно известного растения – толокнянки (*Arctostaphylos uva-ursi*) – многолетнего вечнозеленого кустарника. Листья толокнянки содержат большое количество арбутина, который после приема внутрь выделяется почками и, попадая в мочевой пузырь, создает неблагоприятную среду для развития уропатогенных микроорганизмов, таких как *E. coli*, *Proteus mirabilis*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus* и др. [15]. При пероральном приеме толокнянки в мочу высвобождается до 90,7% арбутина, что создает среду, бактерицидную по отношению к *E. coli*, *P. mirabilis*, *P. aeruginosa*, *S. aureus* и другим видам бактерий. Арбутин трансформируется в гидрохинон, который и оказывает основной антибактериальный эффект. Гидрохинон действует специфически на клеточную мембрану и инактивирует ферменты внутри цитоплазмы, образуя нестабильные комплексы. Липофильные молекулы гидрохинона захватываются мембранными фосфолипидами бактерий. Антимикробная активность арбутина также обусловлена тем, что он **повышает гидрофобность поверхности микробных клеток, тем самым предотвращает адгезию** к клеточным стенкам мочевыводящих путей **и вызывает агглютинацию бактерий**. Толокнянка также действует как мочегонное средство, помогая избавиться от ИМП, дополнительно предотвращая бактериальную адгезию и колонизацию.

Эффекты, оказываемые описанными выше продуктами, подчеркивают целесообразность их применения в профилактике и метафилактике рецидивирующей ИНМП.

Для подтверждения их клинической эффективности, несомненно, требуется доказательная база. В первую очередь это плацебо-контролируемые исследования. В основу клинических рекомендаций АСПЕКТа по метафилактике рецидивирующего цистита легло плацебо-контролируемое исследование, проведенное с участием членов Ассоциации специалистов консервативной терапии в урологии «АСПЕКТ».

Исследуемый комплекс

Описывая свойства ряда продуктов в предыдущем разделе, мы практически подошли к одному из вариантов комплекса, кото-

рый доступен для применения в качестве средства для метафилактики циститов в России – БАД «D-манноза Суперкомплекс» от ЗАО «Эвалар» – отечественной компании, работающей по международному стандарту качества GMP, с более чем 30-летней историей производства лекарственных средств, витаминов и БАД как из растительного, так и из синтетического сырья.

С целью создания эффективной схемы метафилактики членами Ассоциации «АСПЕКТ» было проведено проспективное рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое клиническое исследование, посвященное изучению биологически активной добавки к пище, содержащей 2000 мг D-маннозы, 100 мг экстракта клюквы, 80 мг экстракта толокнянки (8 мг арбутина) и 30 мг магния. В дальнейшем этот состав будет присутствовать в рекомендациях под названием «D-манноза Суперкомплекс». Это БАД, производимая ЗАО «Эвалар» в виде порошка в пакетиках-саше по 3,7 г. Состав разработан клиницистами и технологами компании с учетом возможного достижения эффекта за счет синергизма перечисленных выше компонентов (табл. 1).

1) D-манноза и проантоцианидины экстракта клюквы связываются с фимбриями *E. coli*, тем самым препятствуют прикреплению

Таблица 1. Содержание биологически активных веществ в суточной дозе (1 пакетик-саше) нутрицевтика «D-манноза Суперкомплекс» (ЗАО «Эвалар»)

Биологически активное вещество	Содержание в 1 пакетике-саше (суточном приеме)	% от рекомендуемого уровня суточного потребления (адекватного уровня)
D-манноза	2000 мг	–
Клюквы экстракт	100 мг	–
Толокнянки экстракт, в том числе арбутин	80 мг 8 мг	– 100%
Магний	30 мг	7,5%

Примечание. Допускаются отклонения в соответствии с ТУ 10.89.19–39321428156–2022.

бактерий к слизистой мочевого пузыря, а также тормозят их размножение.

- 2) Проантоцианидины экстракта клюквы ингибируют синтез фимбрий *E. coli*, необходимых для прикрепления к стенкам мочевыводящих путей, оказывают противовоспалительный эффект, влияя на медиаторы воспаления, и обеспечивают диуретический эффект.
- 3) Цитрат магния повышает диссоциацию солей мочевого кислоты, снижая количество труднорастворимой недиссоциированной кислоты, и дает отчетливый мочегонный эффект.
- 4) Экстракт толокнянки оказывает противовоспалительное, антибактериальное, мочегонное действие, усиливает действие комплекса за счет противомикробной активности, увеличения диуреза и удаления патогенных микроорганизмов и продуктов их жизнедеятельности с мочой.

Область применения: для реализации населению в качестве биологически активной добавки к пище – источника арбутина, содержащей магний.

Способствует полноценной защите от инфекций мочевого пузыря, поддержанию здоровья мочевыводящих путей, предупреждению рецидива ИМП при цистите, снижению риска прикрепления уропатогенных бактерий к клеткам эпителия мочевыводящих путей.

Рекомендации по применению: взрослым – по 1 саше 1 раз в день во время еды, предварительно содержимое саше-пакетика высыпать в 200 мл воды комнатной температуры, перемешать и сразу выпить. Продолжительность приема – 7 дней.

Условия хранения: хранить в недоступном для детей месте, при температуре не выше 25 °С. Срок годности – 3 года.

Изготовитель: 1) ЗАО «Эвалар», 659332, Алтайский край, г. Бийск, ул. Социалистическая, 23/6, Российская Федерация; 2) ООО «Фарминтегро», 659332, Алтайский край, г. Бийск, ул. Социалистическая, 23/6, ком. 404, Российская Федерация.

Изготовитель/организация, принимающая претензии: ЗАО «Эвалар», Россия, 659332, Алтайский край, г. Бийск, ул. Социалистическая, 23/6.

Дизайн исследования и методы

Проведено мультицентровое рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое проспективное клиническое исследование оценки эффективности и безопасности применения БАД «D-манноза Суперкомплекс» (ЗАО «Эвалар»), содержащей 2000 мг D-маннозы, 100 мг экстракта клюквы, 80 мг экстракта толокнянки (8 мг арбутина) и 30 мг магния в виде порошка в пакетиках-саше по 3,7 г.

Цель исследования: оценка изменения количества рецидивов за время наблюдения у пациенток, применявших «D-маннозу Суперкомплекс» в качестве метафилактики цистита, в сравнении с контрольной группой, получавшей вместо данного продукта плацебо.

В исследовании оценивались:

- 1) время до наступления первого обострения цистита после лечения;
- 2) длительность безрецидивного периода;
- 3) время до устранения симптомов во время лечения обострения рецидивирующей ИНМП;
- 4) изменение выраженности бактериурии и лейкоцитурии.

В исследование было включено 120 пациенток в возрасте от 18 до 60 лет, у которых была подтвержденная неосложненная рецидивирующая ИНМП. Больные включались в исследование при наличии обострения инфекции на момент скринингового визита, а также ранее документально подтверждённых эпизодов ИНМП для обоснования диагноза «рецидивирующий».

Все пациентки после скрининга были рандомизированы в две группы в соотношении 1:1 (по 60 пациенток в каждой группе) при помощи Study Randomizer. Каждая участница, вступившая в исследование, получала антибактериальную терапию и исследуемый продукт или плацебо согласно рандомизации.

Статистические методы исследования

Статистическую обработку и визуализацию данных проводили с помощью R версии 4.4.1. Нормальность распределения признаков проверяли тестом Шапиро–Уилка. В качестве средних величин при описании переменных указывали медиану с 0,25 и 0,75 про-

ЕВРАЗИЙСКИЙ ЭКОНОМИЧЕСКИЙ СОЮЗ



ООО «ЭКСПЕРТ СЕРВИС»

(уполномоченный орган государства – члена Евразийского экономического союза)



СВИДЕТЕЛЬСТВО

о государственной регистрации продукции

№ **AM.01.07.01.003.R.000683.07.22** от **20.07.2022** г.

ПРОДУКЦИЯ Биологически активная добавка к пище «D-манноза Суперкомплекс».
Форма выпуска: порошок в саше-пакетике по 3,7 г. Область применения: для реализации населению в качестве биологически активной добавки к пище – источника арбутина, содержащей маллий. Способствует полноценной защите от инфекций мочевого пузыря, поддержанию здоровья мочевыводящих путей, предупреждению рецидива инфекций мочевыводящих путей при цистите, снижению риска прикрепления уропатогенных бактерий к клеткам эпителия мочевыводящих путей. Рекомендации по применению: взрослым – по 1 саше 1 раз в день во время еды, предварительно содержимое саше-пакетика высыпать в 200 мл воды комнатной температуры, перемешать и сразу выпить. Продолжительность приема – 7 дней. Противопоказания: индивидуальная непереносимость компонентов. Перед применением рекомендуется проконсультироваться с врачом. **Условия хранения:** хранить в недоступном для детей месте, при температуре не выше 25 °С. Срок годности: 3 года.
Произведена в соответствии с ТУ 10.63.19-353-21428156-2022.
ИЗГОТОВИТЕЛЬ

1) ЗАО «Эвалар», 659332, Алтайский край, г. Бийск, ул. Социалистическая, 23/6, Российская Федерация. 2) ООО «Фарминтегро», 659332, Алтайский край, г. Бийск, ул. Социалистическая, 23/6, ком. 404, Российская Федерация.

ЗАЯВИТЕЛЬ

ЗАО «Эвалар», 659332, Алтайский край, г. Бийск, ул. Социалистическая, 23/6, Российская Федерация. ОГРН 1022200553760.

СООТВЕТСТВУЕТ

ТР ТС 021/2011 «О безопасности пищевой продукции».
 ТР ТС 022/2011 «Пищевая продукция в части ее маркировки».
 ТР ТС 029/2012 «Требования безопасности пищевых добавок, ароматизаторов и технологических вспомогательных средств».

СВИДЕТЕЛЬСТВО ВЫДАНО НА ОСНОВАНИИ

Протоколы испытаний № 1289, № 1290 от 12.07.2022 г., выданный санитарно-гигиенической ИЛ национального института здравоохранения РА им. ак. С. Авадбекяна /аттестат аккредитации 015/T-081, сроком действия до 14.10.2022 г./: Экспертное заключение № EZ-477-22 от 13.07.2022 г., выданное органом по сертификации ООО «ЭКСПЕРТ СЕРВИС».

СРОК ДЕЙСТВИЯ

Не ограничен

директор

(должность руководителя
 (уполномоченного лица) уполномоченного
 органа государства – члена Евразийского
 экономического союза)



М.П.

С.П.

С.П.

С.П.

С.П.

С.П.

С.П.

С.П.

С.П.

С.П.

С.П.

С.П.

С.П.

С.П.

С.П.

С.П.

С.П.

С.П.

С.П.

С.П.

Баласания А. С.

(Ф. И. О.)

№ 0006346

центилями. Достоверность различий между частотными показателями оценивали двусторонним точным тестом Фишера, между количественными показателями – U-тестом Манна-Уитни (тестом Уилкоксона для независимых выборок). Все различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Критерии включения, невключения и исключения представлены ниже.

Критерии включения:

- наличие подписанного и датированного пациенткой информированного согласия до проведения любых процедур исследования;
- женщины в возрасте от 18 до 60 лет включительно;
- женщины, не способные к деторождению, включая женщин в постменопаузе или после хирургической стерилизации;
- женщины, способные к деторождению, но во время визита скрининга и визита рандомизации тест на беременность отрицательный, и пациентка согласна постоянно и правильно использовать один из приемлемых методов контрацепции (т.е. в соответствии с инструкцией по применению препарата и инструкциями врача в течение исследования, начиная от скрининга и до контакта в периоде последующего наблюдения);
- пациентки, у которых документально подтверждены (включая текущий эпизод) 3 эпизода неосложненной инфекции нижних мочевых путей в течение последних 12 месяцев или 2 эпизода за последние 6 месяцев.

Критерии невключения:

- длительность симптомов рецидива ИНМП более 48 часов на момент скрининга;
- необходимость лечения в условиях стационара;
- применение системной антибактериальной терапии в течение 7 дней до визита скрининга;
- инфекция, передаваемая половым путём;
- осложненная ИНМП;
- беременность, кормление грудью;
- повышенная чувствительность к D-маннозе, клюкве, толокнянке в анамнезе;

- наличие тяжелой сопутствующей патологии любого органа или системы, которая, по мнению исследователя, может существенно повлиять на оценку эффективности или безопасность участия пациентки в исследовании;
- прием любого запрещенного протоколом препарата в течение 28 дней до включения в исследование или 5 периодов полувыведения (в зависимости от того, что дольше);
- участие в любом клиническом исследовании на момент скрининга или в течение 6 месяцев, предшествующих скринингу;
- алкоголизм, прием наркотических препаратов, злоупотребление психоактивными препаратами в настоящее время или в анамнезе.

Критерии исключения:

- желание пациентки прекратить участие в исследовании на любом этапе его проведения;
- решение исследователя, что продолжение участия в исследовании противоречит интересам пациентки;
- для пациенток с рецидивирующей ИНМП: бактериурия $< 10^3$ КОЕ/мл по данным бактериологического исследования мочи, проведенного на скрининге;
- необходимость или проведение дополнительного лечения, которое запрещено условиями настоящего протокола.

Клиническое исследование после его одобрения локальным этическим комитетом проходило в следующих центрах:

ФГАОУ ВО «Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России» (Сеченовский Университет), Университетская клиническая больница № 2, клиника урологии; 119435, Россия, г. Москва, ул. Б. Пироговская, д. 2, стр. 1; тел.: +7 (499) 248-52-67;

- Семейная поликлиника № 4; Московская область, г. Королёв, мкр. Болшево, ул. Станционная, д. 33; тел.: +7 (495) 510-57-30;
- Семейная поликлиника № 3; Московская область, г. Пушкино, Писаревский проезд, д. 5; тел.: +7 (800) 555-09-09.

Период проведения исследования:

- скрининг – 1 день;
- период лечебный – 12 недель (84 дня);

- период наблюдения – 24 недели (168 дней с телефонным контактом через 12 недель для регистрации рецидивов).

Максимальная длительность участия пациентки в исследовании составляла 36 недель (252 дня) и 1 день.

Краткое описание исследования

После процедур скрининга пациентки были рандомизированы в соотношении 1:1 в две группы терапии. Рандомизация проводилась сразу после окончания всех процедур скрининга (за исключением получения результатов бактериологического исследования мочи), но не позднее чем через 24 часа от начала скрининга.

Пациентки, рандомизированные в первую группу, принимали «D-маннозу Суперкомплекс» (ЗАО «Эвалар») по 1 пакетику-саше 1 раз в сутки в течение 12 недель. Пациентки, рандомизированные во вторую группу, принимали плацебо по 1 пакетику-саше 1 раз в сутки в течение 12 недель. Перед употреблением пациенткам рекомендовалось высыпать содержимое пакетика-саше в 200 мл воды комнатной температуры, перемешать и сразу выпить.

После рандомизации одновременно с исследуемым продуктом пациентки получали антибактериальную терапию согласно клиническим рекомендациям, одобренным Минздравом России, не более 5 дней и с учетом предыдущих курсов лечения обострений цистита. При отсутствии чувствительности возбудителя к назначенному антибактериальному препарату (оценка делалась врачом-исследователем по результатам бактериологического исследования, проведенного на скрининге), проводилась смена антибактериального препарата, при этом выбор антибактериального препарата проводился врачом-исследователем исходя из спектра чувствительности возбудителя и текущих рекомендаций по лечению инфекций мочевыводящих путей.

В случае возникновения очередного рецидива врач-исследователь регистрировал его в карте и назначал очередной курс антибактериальной терапии.

Во время исследования с целью исключения влияния на первичные и вторичные конечные точки был запрещен дополнительный (кроме исследуемого нутрицевтика «D-манноза Суперкомплекс») прием следующих активных веществ:

- 1) D-манноза;
- 2) экстракт клюквы;
- 3) экстракт толокнянки или продукты, содержащие арбутин;
- 4) антибактериальные препараты, за исключением препаратов, назначенных по условиям протокола исследования;
- 5) нестероидные противовоспалительные препараты.

Лабораторная диагностика, проводимая в рамках протокола

Общий анализ мочи выполнялся рутинно в каждом лечебном учреждении, а бактериологическое исследование проводилось в лаборатории «НАКФФ». Лаборатория «НАКФФ» спроектирована в соответствии с международным стандартом ISO 15189 Medical laboratories – Requirements for quality and competence и аккредитована в немецком органе сертификации Deutsche Akkreditierungsstelle GmbH (DAkkS) на соответствие качества лабораторной диагностики международным стандартам. Всем пациенткам исследовали среднюю порцию мочи на флору и чувствительность к антибиотикам. Культура мочи была определена как положительная, если концентрация микроорганизма составляла $\geq 10^3$ КОЕ/мл. В табл. 2 представлен график визитов и процедур исследования.

Пациентки основной группы принимали «D-маннозу Суперкомплекс» (ЗАО «Эвалар») по 1 пакетику-саше 1 раз в сутки в течение 12 недель. Пациентки второй группы принимали плацебо по 1 пакетику-саше 1 раз в сутки в течение 12 недель. Одновременно с исследуемой БАД или плацебо на первой неделе всем пациенткам была назначена антибактериальная терапия согласно клиническим рекомендациям (фосфомицина трометамол или нитрофураны). На повторном визите после получения результатов бактериологического исследования и при отсутствии чувствительности возбудителя к назначенному антибактериальному препарату проводилась коррекция антибактериальной терапии, при этом выбор антибиотика проводился индивидуально в зависимости от чувствительности возбудителя и текущих рекомендаций по лечению ИМП.

Таблица 2. График визитов и процедур

Период	Скрининг	Терапия		Наблюдение	
Визит	скрининг / рандомизация	2	3	Тел. контакт	4
Дни	0	3 мес. после скрининга		6 мес. после скрининга	9 мес. после скрининга
Получение информированного согласия	×				
Демографические характеристики	×				
Сбор анамнеза, включая урологический анамнез	×				
Оценка жизненно важных показателей (АД, ЧСС, температура тела)	×	×	×		×
Физикальное обследование	×		×		
Регистрация предшествующей терапии	×				
Регистрация сопутствующей терапии	×				
УЗИ мочевого пузыря*	×		×		
Клинический анализ крови*	×		×		
Биохимический анализ крови*	×		×		
Общий анализ мочи	×	×	×		×
Бактериологическое исследование мочи	×	×	×		×
Анализ мочи по Нечипоренко *	×	×	×		×
Тест мочи на беременность	×	×	×		×

Оценка соответствия критериям включения/невключения	×				
Рандомизация	×				
Выдача исследуемого продукта / плацебо		×			
Выдача антибактериального препарата		×			
Оценка наличия критериев исключения	×		×	×	×
Изменение антибактериальной терапии (если необходимо)		×			
Оценка приверженности терапии			×		
Регистрация рецидивов (за время наблюдения)			×	×	×
Регистрация НЯ/СНЯ	×	×	×	×	×

* Рутинно не выполняется.

Основные параметры безопасности

Регистрация нежелательных явлений проводилась у всех пациенток с момента включения в исследование и до его завершения на основании жалоб, физикального обследования, измерения жизненно важных показателей (АД, ЧСС, ЧД, аксиллярная температура), анализа результатов лабораторных и инструментальных исследований.

Критерии безопасности:

- частота возникновения нежелательных явлений;
- частота возникновения нежелательных явлений, связанных с исследуемым продуктом по оценке врача-исследователя;
- частота возникновения нежелательных явлений, приведших к преждевременной отмене исследуемого продукта.

Основные критерии оценки эффективности метафилактики рецидивирующей инфекции нижних мочевыводящих путей

Первичной конечной точкой данного исследования была доля пациенток с отсутствием рецидивов в обеих группах во время 3-месячного курса терапии исследуемым препаратом или плацебо.

Вторичными конечными точками являлись:

- сравнение количества дней до первого рецидива в обеих группах;
- сравнение частоты рецидивов через 3 и 6 месяцев после окончания терапии в обеих группах;
- сравнение выраженности бактериурии и лейкоцитурии в моче (общий анализ мочи и бактериологическое исследование мочи проводились на момент включения пациенток в исследование, на 8, 84 и 168-й день участия в исследовании);
- сравнение количества дней до устранения симптоматики на фоне антибактериальной терапии.

Результаты

В исследование были включены 120 женщин в возрасте от 18 до 56 лет (медиана – 34, Q25–Q75: 27–40) с диагнозом «рецидивирующий цистит». Полностью завершили исследование 106 женщин. В основной группе 6 пациенток не завершили исследование по причинам, не связанным с их участием в нем. 3 пациентки покинули исследование ввиду невозможности посещать центры из-за переезда в другое место жительства. При телефонном контакте пациентки сообщили об отсутствии нежелательных явлений. Еще 3 пациентки прервали свое участие в исследовании по семейным обстоятельствам. Нежелательных явлений также отмечено не было. Из контрольной группы 8 пациенток не завершили исследование. С четырьмя из них связь установить не удалось (lost for follow-up), остальные не смогли приехать в центр на контрольные визиты из-за смены места жительства. Нежелательных явлений у тех женщин, с кем удалось связаться, не было.

Всем пациенткам была проведена антибактериальная терапия. Дополнительно к этиотропной терапии 54 женщины из основной группы в течение 3 месяцев получали «D-маннозу Суперкомплекс» (ЗАО «Эвалар»), а 52 пациентки контрольной группы – плацебо.

Всем пациенткам было проведено микроскопическое и культуральное исследование мочи перед началом антибактериальной терапии, непосредственно после ее окончания, через 3 (окончание метафилактики) и 9 месяцев после окончания антибактериальной терапии.

Частота развития рецидивов, время до исчезновения симптомов, время до развития рецидива

При оценке доли пациенток с отсутствием рецидивов в обеих группах во время 3-месячного курса терапии исследуемым препаратом или плацебо было показано, что количество пациенток с наличием рецидива заболевания в группе «D-маннозы Суперкомплекса» составило 14 (25,9%) человек, тогда как в группе плацебо – 37 (71,2%), различия статистически достоверны ($p = 0,001$).

В целом ***продолжительность ремиссии у пациенток основной группы была в 2 раза больше*** по сравнению с пациентками группы плацебо. Через 6 месяцев после окончания метафилактики частота рецидивов в группах становится сопоставимой. Это подтверждает необходимость проведения длительных курсов метафилактики, предупреждающих обострения. Отсутствие приема комплексного средства для профилактики вновь создавало условия для обострения рецидивирующей инфекции. Частота развития рецидивов представлена в табл. 3 и на рис. 1.

Клинические проявления в обеих группах пациенток устранялись в среднем через 7 дней с момента начала терапии. Это свидетельствует об эффективности антибактериальной терапии, назначенной пациенткам обеих групп. Соответственно, ***главную роль в устранении симптомов играет антибактериальная терапия.***

Таблица 3. Частота развития рецидивов

Время развития рецидива	«D-манноза Суперкомплекс» (ЗАО «Эвалар»)	Плацебо	p_value
Во время метафилактики	14 (25,9%)	37 (71,2%)	< 0,001
После окончания метафилактики	46 (85,2%)	48 (92,3%)	0,36

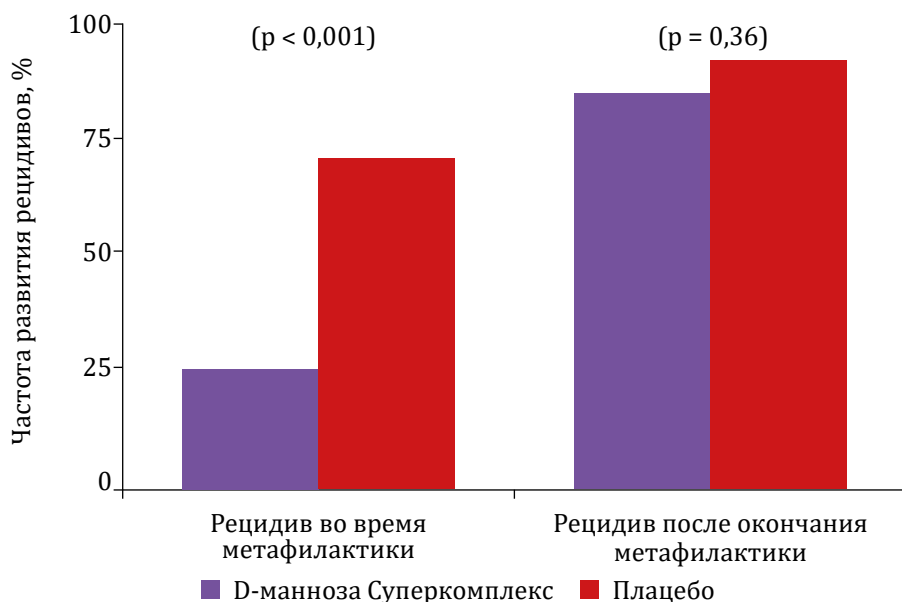


Рис. 1. Частота развития рецидивов в период проведения метафилактики

Таблица 4. Время до исчезновения симптомов и развития рецидива

Показатель	«D-манноза Суперкомплекс» (ЗАО «Эвалар»)	Плацебо	p_value
Время до исчезновения симптомов, дни	3–11, Mdn = 7 (Q25–Q75: 5,2–8)	2–11, Mdn = 7 (Q25–Q75: 5,8–8)	0,82
Время до рецидива, дни	49–242, Mdn = 116 (Q25–Q75: 79,2–201)	25–200, Mdn = 59,5 (Q25–Q75: 46,2–74,2)	$< 0,001$

Наиболее интересным был результат по оценке **времени до развития рецидива**. У пациенток, распределенных в группу плацебо, время до развития первого обострения было в 2 раза меньше по сравнению с группой пациенток, получавших исследуемый продукт «D-манноза Суперкомплекс» ($p = 0,001$) (табл. 4, рис. 2).

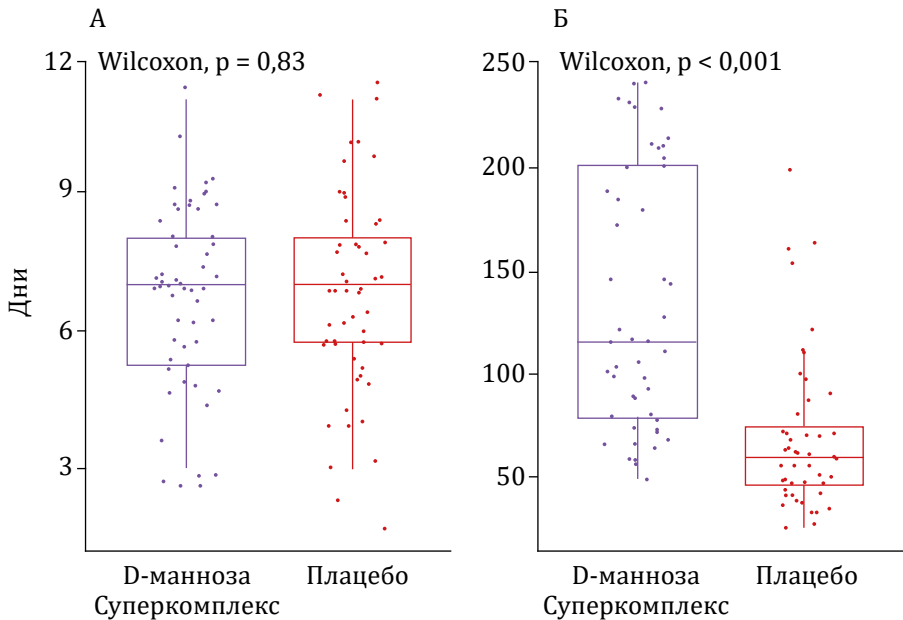


Рис. 2. Продолжительность симптоматики после начала лечения и время до развития рецидивов: А – время до исчезновения симптомов; Б – время до рецидива

Динамика лабораторных показателей мочи

При сравнении результатов обследования пациенток на скрининге перед началом терапии значимых различий не выявлено: показатели были примерно одинаковыми.

Данные по выраженности степени бактериурии, лейкоцитурии и по частоте выделения отдельных микроорганизмов представлены в табл. 5 и на рис. 3.

Динамика показателей бактериурии и лейкоцитурии представлена в табл. 6 и на рис. 4.

По лабораторным показателям обе группы сопоставимы, кроме достоверно большей частоты умеренной лейкоцитурии в группе плацебо. Однако с учетом того, что в группе пациенток, принимавших «D-маннозу Суперкомплекс» (ЗАО «Эвалар»), несколько выше частота встречаемости выраженной лейкоцитурии, этим различием можно пренебречь. Этиологическая структура рециди-

Таблица 5. Сравнение групп пациенток до лечения

Показатель	«D-манноза Суперкомплекс» (ЗАО «Эвалар»)	Плацебо	p_value
Бактериурия: незначительная +	10 (18,5%)	10 (19,2%)	1,000
Бактериурия: умеренная ++	23 (42,6%)	31 (59,6%)	0,085
Бактериурия: выраженная +++	21 (38,9%)	11 (21,2%)	0,058
Лейкоцитурия: отсутствует	2 (3,7%)	1 (1,9%)	1,000
Лейкоцитурия: незначительная +	7 (13%)	5 (9,6%)	0,761
Лейкоцитурия: умеренная ++	2 (3,7%)	12 (23,1%)	0,004
Лейкоцитурия: выраженная +++	43 (79,6%)	34 (65,4%)	0,128
<i>E. coli</i>	40 (74,1%)	35 (67,3%)	0,524
<i>E. faecalis</i>	2 (3,7%)	5 (9,6%)	0,266
<i>K. oxytoca</i>	5 (9,3%)	1 (1,9%)	0,206
<i>K. pneumoniae</i>	3 (5,6%)	5 (9,6%)	0,484
<i>P. mirabilis</i>	1 (1,9%)	1 (1,9%)	1,000
<i>S. haemolyticus</i>	3 (5,6%)	5 (9,6%)	0,484

вирующей ИНМП между группами не отличается. В подавляющем большинстве случаев причиной рецидивирующей ИНМП является кишечная палочка.

У большей части пациенток в обеих группах отмечалась нормализация лабораторных показателей сразу после лечения антибиотиками, однако в дальнейшем происходит ухудшение в большей степени по бактериурии и в меньшей степени по лейкоцитурии в обеих группах пациенток. Вероятно, микробиом мочевого пузыря постепенно возвращается к исходному состоянию, но воспалительный процесс проявляется реже.

При сравнении показателей бактериурии и лейкоцитурии значимые различия между группами получились только в конце наблюдения: через 6 месяцев после окончания метафилактики в группе па-

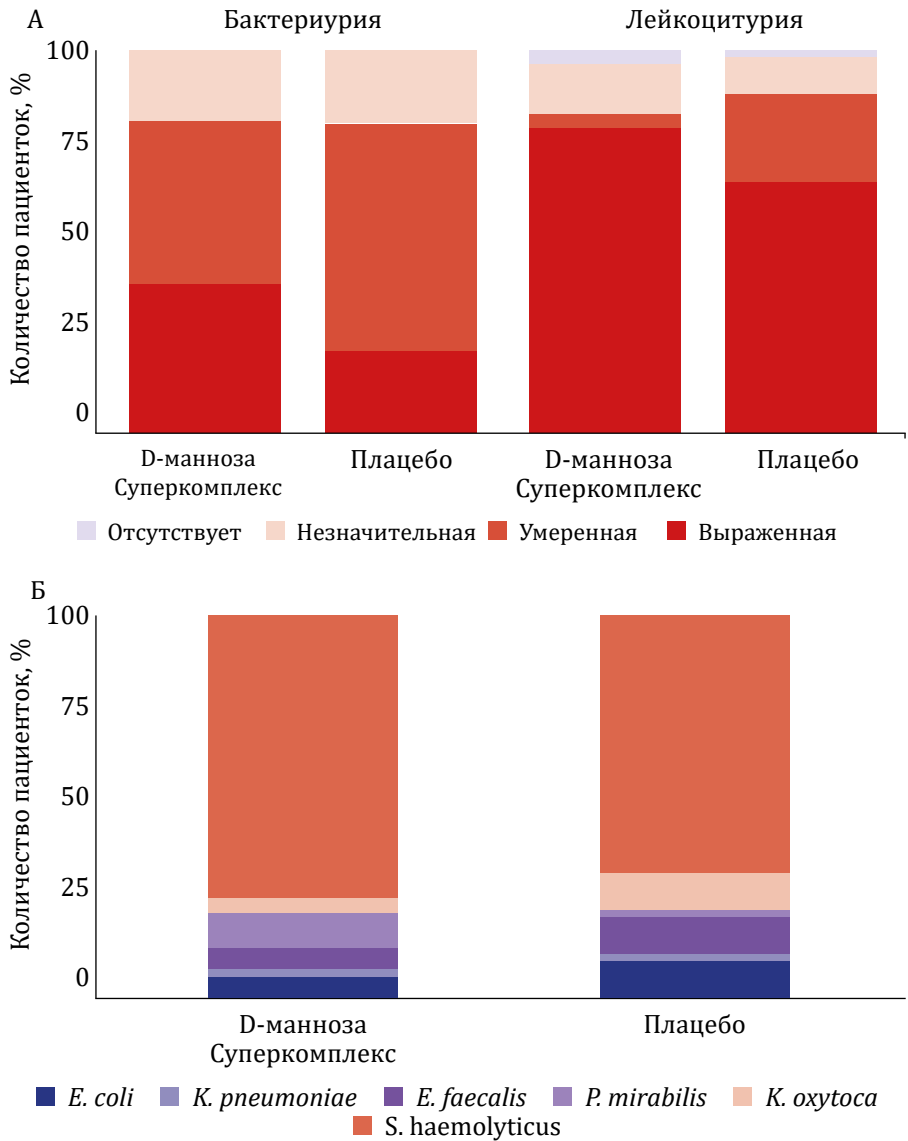


Рис. 3. Сравнение групп пациенток до лечения: А – микроскопическое исследование; Б – культуральное исследование

Таблица 6. Динамика показателей бактериурии и лейкоцитурии

Показатель	«D-манноза Суперкомплекс» (ЗАО «Эвалар»)	Плацебо	p_value
Окончание терапии – бактериурия: отсутствует	41 (75,9%)	41 (78,8%)	0,818
Окончание терапии – бактериурия: незначительная +	8 (14,8%)	5 (9,6%)	0,556
Окончание терапии – бактериурия: умеренная ++	2 (3,7%)	5 (9,6%)	0,266
Окончание терапии – бактериурия: выраженная +++	3 (5,6%)	1 (1,9%)	0,618
Окончание терапии – лейкоцитурия: отсутствует	36 (66,7%)	33 (63,5%)	0,839
Окончание терапии – лейкоцитурия: незначительная +	13 (24,1%)	14 (26,9%)	0,825
Окончание терапии – лейкоцитурия: умеренная ++	4 (7,4%)	3 (5,8%)	1,000
Окончание терапии – лейкоцитурия: выраженная +++	1 (1,9%)	2 (3,8%)	0,614
3 месяца (окончание метафилактики) – бактериурия: отсутствует	10 (18,5%)	3 (5,8%)	0,073
3 месяца (окончание метафилактики) – бактериурия: незначительная +	7 (13%)	13 (25%)	0,140
3 месяца (окончание метафилактики) – бактериурия: умеренная ++	26 (48,1%)	26 (50%)	1,000
3 месяца (окончание метафилактики) – бактериурия: выраженная +++	11 (20,4%)	10 (19,2%)	1,000
3 месяца (окончание метафилактики) – лейкоцитурия: отсутствует	31 (57,4%)	25 (48,1%)	0,437
3 месяца (окончание метафилактики) – лейкоцитурия: незначительная +	11 (20,4%)	5 (9,6%)	0,175

Показатель	«D-манноза Суперкомплекс» (ЗАО «Эвалар»)	Плацебо	p_value
3 месяца (окончание мета- филактики) – лейкоцитурия: умеренная ++	6 (11,1%)	9 (17,3%)	0,413
3 месяца (окончание метафи- лактики) – лейкоцитурия: вы- раженная +++	6 (11,1%)	13 (25%)	0,078
9 месяцев – бактериурия: отсутствует	11 (20,4%)	6 (11,5%)	0,291
9 месяцев – бактериурия: не- значительная +	21 (38,9%)	7 (13,5%)	0,004
9 месяцев – бактериурия: уме- ренная ++	7 (13%)	20 (38,5%)	0,004
9 месяцев – бактериурия: вы- раженная +++	15 (27,8%)	19 (36,5%)	0,407
9 месяцев – лейкоцитурия: отсутствует	18 (33,3%)	13 (25%)	0,397
9 месяцев – лейкоцитурия: не- значительная +	11 (20,4%)	12 (23,1%)	0,816
9 месяцев – лейкоцитурия: умеренная ++	15 (27,8%)	18 (34,6%)	0,531
9 месяцев – лейкоцитурия: вы- раженная +++	10 (18,5%)	9 (17,3%)	1,000

циентов, получавших первые 3 месяца «D-маннозу Суперкомплекс», в 3 раза чаще фиксируют незначительную бактериурию и в 3 раза реже – умеренную бактериурию. Иными словами, ***степень выраженности бактериурии в основной группе ниже, что, вероятно, и объясняет разницу в частоте рецидивов между группами.***

Обсуждение

На сегодняшний день известно множество схем антибактериальной терапии как для лечения, так и для профилактики рецидивирующей ИНМП. Кокрановский метаанализ показал снижение частоты рецидивов рецидивирующей ИМП на 80% при использовании длительных курсов антибиотиков в низких дозах [16]. Было доказано, что непре-

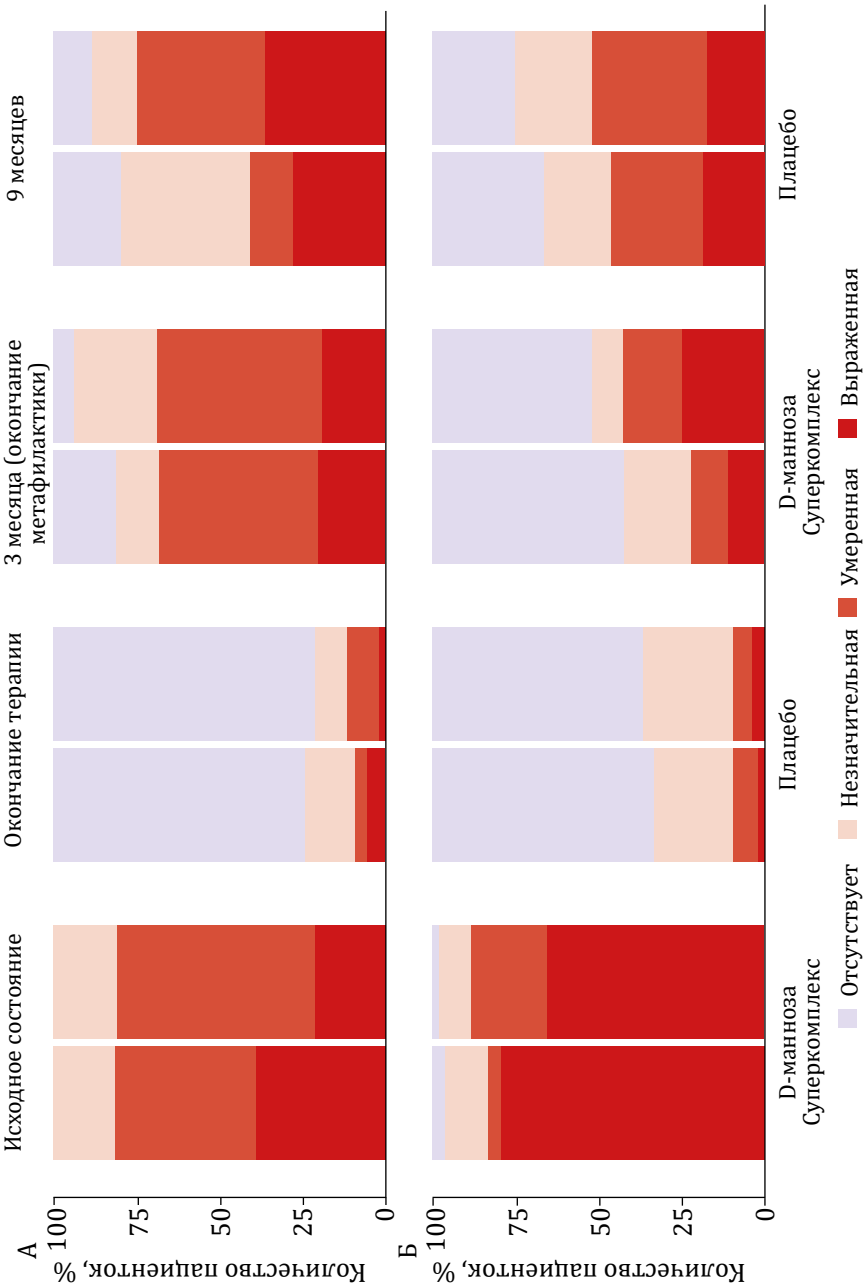


Рис. 4. Динамика показателей бактериурии (А) и лейкоцитурии (Б)

рывный прием антибиотиков в течение 6–12 месяцев снижает количество рецидивов ИМП по сравнению с плацебо. Однако такая терапия приводит и к увеличению частоты нежелательных явлений, нарушению нормальной микрофлоры влагалища и желудочно-кишечного тракта, что, в свою очередь, способствует возникновению новых рецидивов. Кроме этого, нерациональное применение антимикробных препаратов может привести к устойчивости не только уропатогенов, но и комменсальных микроорганизмов [17]. Лекарственная устойчивость микроорганизмов у постменопаузальных женщин с рецидивирующими ИМП достигает 25% и при длительном приеме антибиотиков может увеличиваться до 80%, что чревато клиническим развитием инфекции, трудно поддающейся лечению [18]. В силу хронического характера цистита и растущей с каждым годом резистентности к антибиотикам все большую популярность приобретают альтернативные методы профилактики. Тренды в области популяризации здорового образа жизни демонстрируют сдвиг в сторону использования природных лекарственных средств или БАД вместо химически синтезированных лекарственных средств. Немаловажным фактором является и более низкая цена природных продуктов по сравнению с антибактериальными препаратами.

Идеальное профилактическое средство должно быть удобным в применении, с высоким комплаенсом, должно выводиться с мочой, оказывать соответствующее действие на наиболее распространенные патогены, хорошо переноситься, быть нетоксичным, подходить для длительного употребления и иметь доступную цену. D-манноза не усваивается клетками организма и выделяется с мочой в неизмененном виде. Кроме того, D-манноза не оказывает влияния на углеводный обмен. Этот углевод участвует в большом количестве биохимических реакций, ежедневно происходящих в организме человека. D-манноза содержится в яблоках, персиках и апельсинах, но в организме главным источником маннозы служит глюкоза. В течение последних лет в литературе широко обсуждается вопрос применения D-маннозы в качестве альтернативы противомикробным средствам в связи с тем, что при местном применении она уменьшает способность *E. coli* связываться с уротелием. В моделях на животных использование D-маннозы приводило к значительному уменьшению бактериальной нагрузки [19].

Прием D-маннозы при РИМП рекомендован Национальным институтом здоровья и качества медицинской помощи Великобритании (NICE) [20].

Проантоцианидины, содержащиеся в экстракте клюквы, также активно препятствуют прикреплению *E. coli* к стенкам мочевого пузыря и обладают противовоспалительным, мочегонным и противомикробным эффектом. Они проявляют антиадгезивные свойства, а также создают кислую среду в мочевом пузыре, в результате чего микроорганизмы, такие как *E. coli*, теряют способность к размножению и погибают.

Применение фитопрепаратов на основе экстракта листьев толокнянки связано с эффектами арбутина, который в организме превращается в гидрохинон, а метаболиты последнего экскретируются с мочой [21]. Гидрохинон, попадая в мочу, оказывает прямой антибактериальный эффект. Взаимодействуя с фосфолипидами, расположенными на мембране бактериальной клетки, гидрохинон вызывает необратимые процессы денатурации белков внутри клетки, в результате чего она погибает [22]. Кроме этого, арбутин способен препятствовать адгезии бактериальных клеток к уротелию за счет увеличения гидрофобности микробной клетки [23, 24]. Дополнительный диуретический эффект толокнянки также уменьшает бактериальную колонизацию мочевых путей.

Данные, полученные в нашем исследовании, позволяют рекомендовать исследуемый продукт «D-манноза Суперкомплекс» (производитель – ЗАО «Эвалар») в качестве безопасного и эффективно-го варианта профилактики рецидивирующего цистита, что должно привести к существенному сокращению приема антибиотиков по поводу обострений. Регулярная метафилактика с применением нутрицевтика «D-манноза Суперкомплекс» способна дать шанс женщинам с рецидивирующей ИМП сократить прием противомикробных препаратов и, как следствие, избежать побочных эффектов от приема антибиотиков.

Выводы

1. Комплексная терапия с применением антибактериальных средств в комбинации с БАД «D-манноза Суперкомплекс» (ЗАО «Эвалар») у пациенток с обострением РИМП достоверно снижа-

ет частоту рецидива заболевания в течение времени проведения метафилактики.

2. Применение «D-маннозы Суперкомплекса» пролонгирует безрецидивный период у пациенток с РИМП после окончания антибактериальной терапии. Длительность безрецидивного периода коррелирует с длительностью приема «D-маннозы Суперкомплекса», что соответствует современным представлениям о механизме действия ингредиентов, входящих в его состав.
3. «D-манноза Суперкомплекс» хорошо переносится. Количество нежелательных явлений в группе исследуемого продукта и плацебо было сопоставимо. Нежелательных явлений и аллергических реакций, связанных, по мнению исследователей, с применением исследуемого комплекса, во время приема препарата зарегистрировано не было.
4. Удобная форма и схема приема «D-маннозы Суперкомплекса» – 1 пакетик-саше 1 раз в день – позволяет добиться высокой compliance со стороны пациенток, в связи с чем данный нутрицевтик может быть рекомендован как безопасное и эффективное средство метафилактики РИМП.

Заключение

Результаты рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого проспективного клинического исследования применения нутрицевтика «D-манноза Суперкомплекс» (производитель – ЗАО «Эвалар») были вынесены на обсуждение Советом Ассоциации специалистов консервативной терапии в урологии «АСПЕКТ». Совет принял резолюцию о том, что «D-манноза Суперкомплекс» может рассматриваться с позиции доказательной медицины как эффективное средство метафилактики РИМП.

Рекомендуемые алгоритмы метафилактики для практикующего специалиста

1. При обострении цистита.

С первого дня терапии обострения к антибактериальным препаратам первой линии (согласно клиническим рекомендациям Минздрава России) добавляется «D-манноза Суперкомплекс»

(ЗАО «Эвалар»): по 1 пакетику-саше 1 раз в день в течение 3 месяцев.

2. Вне обострений цистита для поддержания безрецидивного течения.

Учитывая достоверное двукратное увеличение времени до первого рецидива на фоне приема «D-маннозы Суперкомплекса» (116 дней против 60 дней в группе плацебо) и значимые различия при сравнении показателей бактериурии и лейкоцитурии, **повторение 3-месячных курсов метафилактики с применением препарата «D-манноза Суперкомплекс» должно быть регулярным** (повторяться не позднее чем через каждые 3–6 месяцев).

Список литературы

1. Bonkat G. EAU Guidelines. Edn. presented at the EAU Annual Congress Madrid, Spain, 2025.
2. Казилов Ю.Б., Гаджиева З.К. Распространённость различных нарушений мочеиспускания. Урология. 2016; (5): 109–114.
3. Гаджиева З.К., Казилов Ю.Б. Особенности подхода к профилактике рецидивирующей инфекции нижних мочевыводящих путей. Урология. 2016; (Приложение 3): 65–76.
4. O'Neill J. Tackling drug-resistant infections globally: final report and recommendations. Review on antimicrobial resistance. Wellcome Trust and HM Government, 2016.
5. Синякова Л.А., Косова И.В. Профилактика рецидивов инфекций мочевыводящих путей. Урология. 2009; (2): 22–25.
6. Кузьменко А.В., Кузьменко В.В., Гяургиев Т.А. Эффективность применения фосфомицина трометамола при остром неосложнённом цистите. Урология. 2018; (6): 70–75.
7. Палагин И.С., Сухорукова М.В., Дехнич А.В. и др. Состояние антибиотикорезистентности возбудителей внебольничных инфекций мочевыводящих путей в России, Беларуси и Казахстане: результаты многоцентрового международного исследования «ДАРМИС-2018». Урология. 2020; (1): 19–31.
8. Рафальский В.В., Страчунский Л.С., Кречикова О.И. и др. Резистентность возбудителей амбулаторных инфекций мочевыводящих путей по данным многоцентровых микро-

- биологических исследований UTIAP-I и UTIAP-H. Урология. 2004; (2): 13–17.
9. Перепанова Т.С., Козлов Р.С., Руднов В.А. и др. Антимикробная терапия и профилактика инфекций почек, мочевыводящих путей и мужских половых органов. Федеральные клинические рекомендации. М.: Уромедиа, 2020, 110 с.
 10. Kahlmeter G. An international survey of the antimicrobial susceptibility of pathogens from uncomplicated urinary tract infections: the ECO.SENS Project. *J. Antimicrob. Chemother.* 2003; 51 (1): 69–76.
 11. Sauer M.M., Jakob R.P., Eras J. et al. Catch-bond mechanism of the bacterial adhesin FimH. *Nat. Commun.* 2016; 7: 10738.
 12. Terlizzi M.E., Gribaudo G., Maffei M.E. UroPathogenic *Escherichia coli* (UPEC) infections: virulence factors, bladder responses, antibiotic, and non-antibiotic antimicrobial strategies. *Front. Microbiol.* 2017; 8: 1566.
 13. Zhou G., Mo W.J., Sebbel P. et al. Uroplakin Ia is the urothelial receptor for uropathogenic *Escherichia coli*: evidence from in vitro FimH binding. *J. Cell. Sci.* 2001; 114 (22): 4095–4103.
 14. Domenici L., Monti M., Bracchi C. et al. D-mannose: a promising support for acute urinary tract infections in women. A pilot study. *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.* 2016; 20 (13): 2920–2925.
 15. Bouckaert J., Berglund J., Schembri M. et al. Receptor binding studies disclose a novel class of high-affinity inhibitors of the *Escherichia coli* FimH adhesin. *Mol. Microbiol.* 2004; 55 (2): 441–455.
 16. Albert X., Huertas I., Pereiró I.I. et al. Antibiotics for preventing recurrent urinary tract infection in non-pregnant women. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2004; 2004 (3): CD001209.
 17. Beerepoot M.A., ter Riet G., Nys S. et al. Lactobacilli vs antibiotics to prevent urinary tract infections: a randomized, double-blind, noninferiority trial in postmenopausal women. *Arch. Intern. Med.* 2012; 172 (9): 704–712.
 18. Foxman B. Epidemiology of urinary tract infections: incidence, morbidity, and economic costs. *Am. J. Med.* 2002; 113 (Suppl. 1A): 5S–13S.
 19. Michaels E.K., Chmiel J.S., Plotkin B.J., Schaeffer A.J. Effect of D-mannose and D-glucose on *Escherichia coli* bacteriuria in rats. *Urol. Res.* 1983; 11 (2): 97–102.

20. Urinary tract infection (recurrent): antimicrobial prescribing. URL: <http://tinyurl.com/ya74guo> 6.2018.
21. Quintus J., Kovar K.A., Link P., Hamacher H. Urinary excretion of arbutin metabolites after oral administration of bearberry leaf extracts. *Planta. Med.* 2005; 71 (2): 147–152.
22. Maris P. Modes of action of disinfectants. *Rev. Sci. Tech.* 1995; 14 (1): 47–55.
23. Carcia de Arriba S., Stammwitz U., Pickartz S. et al. Änderungen des Urin-pH-Werts haben keinen Einfluss auf die Wirksamkeit von *Uvae ursi folium*. *Zeitschrift für Phytotherapie*. 2010; 31 (2): 95–97.
24. Geetha R.V., Roy A., Lakshmi T. Nature's weapon against urinary tract infections. *Int. J. Drug Dev. Res.* 2011; 3 (3): 85–100.

**АССОЦИАЦИЯ СПЕЦИАЛИСТОВ КОНСЕРВАТИВНОЙ
ТЕРАПИИ В УРОЛОГИИ «АСПЕКТ»**

Учреждена Российским обществом урологов в 2014 году

А.З. Винаров, Л.Г. Спивак

**АСПЕКТЫ МЕТАФИЛАКТИКИ ЦИСТИТА
Рандомизированное двойное слепое
плацебо-контролируемое проспективное
клиническое исследование применения БАД
«D-манноза Суперкомплекс»
(«ЭВАЛАР»)**

КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

Подписано в печать 17.11.2025
Формат 60 × 90/16. Тираж 2000 экз.

Издательство ООО «ПрофМедПресс»
Москва, ул. Подольских Курсантов, д. 3, стр. 2

