Подходы к лечению боли в урологии

Е.И. Карпов

ГБУ РО «Городская клиническая поликлиника № 6», Рязань, Россия

РЕЗЮМЕ

Феназопиридин — уроанальгетик, который, выделяясь с мочой, действует локально на слизистую мочевого пузыря. В статье представлены результаты доклинических и клинических исследований феназопиридина, обсуждаются особенности его фармакокинетики. Показана эффективность феназопиридина в симптоматической терапии дизурии, вызванной раздражением слизистой оболочки нижних мочевыводящих путей вследствие инфекций, хирургических вмешательств, использования зонда или катетера. Практикующему врачу важно помнить, что применение феназопиридина для купирования симптомов дизурии при инфекции мочевых путей не должно задерживать постановку диагноза и проведение патогенетической терапии. Поскольку феназопиридин способен не только оказывать анальгетическое действие на слизистую мочевого пузыря, но и окрашивать мочу в оранжево-красный цвет, изучались возможности его использования применительно к цистоскопии и хромоцистоскопии. Феназопиридин может применяться для нахождения устьев мочеточника и оценки его проходимости во время гинекологических операций. Установлено, что назначение феназопиридина способствовало уменьшению выраженности болевого синдрома у пациентов, перенесших цистоскопию. В данном обзоре также рассмотрены некоторые аспекты безопасности применения феназопиридина. Показано, что при использовании по зарегистрированным медицинским показаниям феназопиридин обладает благоприятным профилем безопасности.

Ключевые слова: феназопиридин, уроанальгетик, цистит, лучевой цистит, стент, sling-операции, цистоскопия, хромоцистоскопия.

Для цитирования: Карпов Е.И. Подходы к лечению боли в урологии. РМЖ. Медицинское обозрение. 2020;4(2):118–121. DOI: 10.32364/2587-6821-2020-4-2-118-121.

Approaches to pain management in urology

E.I. Karpov

City Clinical Polyclinics No. 6, Ryazan, Russian Federation

ABSTRACT

Phenazopyridine is an urinary pain reliever that is eliminated in the urine and has a local analgesic effect on bladder mucosa. This paper addresses the results of preclinical and clinical trials on phenazopyridine and, in particular, its pharmacokinetics. The efficacy of this drug for symptom relief in dysuria caused by the irritation of lower urinary tract mucosa (as a result of infections, surgeries, probing, or catheterization) is demonstrated. It is important to remember that the use of phenazopyridine to relieve dysuria in urinary infections should not delay the diagnosis and pathogenetically oriented treatment. Since phenazopyridine provides analgesic effect on bladder mucosa and also can turn urine reddish orange, this agent can be employed to perform cystoscopy or chromocystoscopy, i.e., to identify ureteral orifices or to assess ureteral patency in the course of gynecological surgeries. It was demonstrated that phenazopyridine reduces pain severity after cystoscopy. Safety profile of phenazopyridine is discussed as well. This agent has a favorable safety profile when used as indicated.

Keywords: phenazopyridine, urinary pain reliever, cystitis, radiation cystitis, stent, sling surgery, cystoscopy, chromocystoscopy.

For citation: Karpov E.I. Approaches to pain management in urology. Russian Medical Review. 2020;4(2):118–121. DOI: 10.32364/2587-6821-2020-4-2-118-121.

ВВЕДЕНИЕ

Феназопиридин зарегистрирован в Российской Федерации с 2018 г. [1]. За рубежом он начал применяться почти столетие назад и назначается до сих пор. Феназопиридин как азокраситель известен с 1914 г. Считалось, что феназопиридин обладает свойствами антисептика, поэтому его назначали для лечения инфекций мочевых путей (ИМП), вызванных *Staphylococcus*, *Streptococcus* и *Escherichia coli*, однако позже медицинское и научное сообщество отказались от мнения, что феназопиридин обладает бактерицидным эффектом, определив его предназначение — купирование дизурических симптомов при ИМП в рамках комбинированной терапии с различными антибиотиками [2].

В настоящее время феназопиридин применяется как уроанальгетик, облегчающий симптомы ИМП (жжение, боль, учащенное мочеиспускание), а также для обезболивания при травмах мочевых путей, проведении хирургических вмешательств, эндоскопических процедур, использовании зонда или катетера [1, 2].

Практикующему врачу важно помнить, что применение феназопиридина для купирования симптомов дизурии при ИМП не должно задерживать постановку диагноза и проведение патогенетической терапии. Феназопиридин назначают для симптоматического облегчения боли, он не является заменой специфической противомикробной терапии.

ОБЗОР ДОКЛИНИЧЕСКИХ И КЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ ФЕНАЗОПИРИДИНА

Феназопиридин представляет собой темно-красный микрокристаллический порошок. Он плохо растворим в холодной воде и легко растворим в горячей воде, спирте и глицерине, создает кислую реакцию мочи. Феназопиридин, выделяясь с мочой, воздействует на слизистую оболочку нижних мочевыводящих путей, где оказывает местное анальгетическое действие. Феназопиридин и его метаболиты быстро выводятся из организма почками (при приеме 600 мг/сут феназопиридин на 90% выводится в течение суток, при этом 41% — в виде неизмененного препарата, 49% — в виде метаболита) [1, 3].

Феназопиридин окрашивает мочу (при щелочной реакции) в темно-оранжевый или красноватый цвет, каловые массы — в оранжево-красный цвет. Появление желтоватого цвета кожи или склер при использовании феназопиридина может указывать на его накопление в результате нарушения функции почек или передозировки, что требует прекращения приема препарата. Не рекомендуется ношение многоцветных контактных линз во время приема препарата, т. к. феназопиридин может вызывать их окрашивание [3].

МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ ФЕНАЗОПИРИДИНА

Возможный механизм обезболивающего воздействия — ингибирование потенциалзависимых натриевых каналов и механочувствительных нервных волокон группы А [3].

N. Aizawa et al. (2010) изучали влияние феназопиридина на афферентную иннервацию мочевого пузыря крыс в сравнении с лидокаином и ацетаминофеном (парацетамолом) в эксперименте с непосредственным измерением активности Аδ- и С-волокон. Исследование провели на крысах линии Спрег — Дуули. Под уретановым наркозом одиночные нервные волокна, в основном происходящие из мочевого пузыря, были определены в спинном корешке L6 путем электростимуляции левого тазового нерва и растяжения мочевого пузыря. По скорости проводимости (2,5 м/с) волокна были разделены на Аδ- и С-волокон. Афферентную иннервацию в ответ на постоянное наполнение мочевого пузыря измеряли до введения препарата. Затем внутривенно вводили феназопиридин (0,1–3 мг/кг), лидокаин (0,3–3 мг/кг) или ацетаминофен (1–10 мг/кг). После приема препарата снова измеряли афферентную иннервацию наполненного мочевого пузыря. Исследование показало, что все препараты значительно повышали эластичность мочевого пузыря. Эффект носил дозозависимый характер. Было локализовано 28 нервных окончаний (Аδ-волокна: n=13, С-волокна: n=15). Внутривенное введение феназопиридина значительно и дозозависимо снижало активность только Аδ-волокон, но не влияло на С-волокна. Ацетаминофен также значительно снижал активность только Аδ-волокон, но эффект не носил дозозависимый характер. Лидокаин ингибировал активность и Аδ-, и С-волокон. Исследователи сделали выводы, что феназопиридин может напрямую ингибировать механочувствительные Аδ-волокна в нормальном мочевом пузыре крысы. Это открытие может объяснить клинический эффект препарата в условиях повышенной чувствительности мочевого пузыря [4].

ФЕНАЗОПИРИДИН И ИНФЕКЦИИ МОЧЕВЫХ ПУТЕЙ

Феназопиридин рекомендован в качестве симптоматической терапии для скорейшего купирования болевого синдрома.

При инфекциях мочевыводящих путей феназопиридин следует назначать одновременно с антибактериальными средствами, курс феназопиридина не должен превышать 2 дней (поскольку при правильно подобранной антибиотикотерапии через 2 сут должна исчезнуть потребность в дальнейшем приеме уроанальгетика) [5].

C. Deeralatha et al. (2011) провели открытое рандомизированное исследование для сравнения эффективности 3 режимов терапии в отношении облегчения симптомов неосложненной ИМП при начале лечения в течение 48 ч от момента постановки диагноза. В 1-й группе пациенты получали только феназопиридин в дозе 200 мг 3 р./сут в течение 48 ч. Во 2-й группе пациентам назначали феназопиридин и антибиотики (ципрофлоксацин, доксициклин). В 3-й группе пациенты получали средство для лечения нефролитиаза растительного происхождения (3 р./сут в течение 48 ч). Результаты исследования показали, что комбинированное кратковременное применение феназопиридина в качестве обезболивающего средства и антибиотиков (ципрофлоксацин, доксициклин) в течение 48 ч приводило к выраженному уменьшению жжения при мочеиспускании на 91% и снижению интенсивности боли на 89%. При использовании феназопиридина в режиме монотерапии ощущение жжения уменьшалось на 73%, интенсивность боли при мочеиспускании — на 80%, тогда как при использовании растительного препарата данные показатели уменьшились на 53 и 44% соответственно [6].

Таким образом, феназопиридин эффективен как уроанальгетик для краткосрочного применения при лечении неосложненных ИМП.

G. Marcelín-Jiménez et al. (2006 г.) представили результаты двойного слепого перекрестного рандомизированного исследования фармакокинетических взаимодействий ципрофлоксацина с феназопиридином. В проекте приняли участие 24 здоровых добровольца мужского пола (мексиканцы), которые в зависимости от периода исследования перорально получали ципрофлоксацин (500 мг) или комбинацию ципрофлоксацина и феназопиридина (500 мг + 200 мг соответственно). Одновременное применение феназопиридина существенно повышало биодоступность ципрофлоксацина и среднее время его удержания (mean residence time, MRT) в крови [7].

ФЕНАЗОПИРИДИН И СЛИНГОВЫЕ ОПЕРАЦИИ

Операции с использованием свободной синтетической петли являются основным методом устранения недержания мочи у женщин [8]. O.F. Dueñas-García et al. (2017) провели рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование по изучению влияния феназопиридина на профилактику задержки мочи в раннем послеоперационном периоде у женщин, перенесших sling-операции. Авторы показали, что применение феназопиридина в дозе 200 мг перед операцией позволило статистически значимо уменьшить частоту развития задержки мочи (p=0,01) по сравнению с показателем у пациенток, не получавших данный препарат [9].

ФЕНАЗОПИРИДИН И ЦИСТОСКОПИЯ, ХРОМОЦИСТОСКОПИЯ

Такие свойства феназопиридина, как способность обезболивать слизистую мочевого пузыря и окрашивать мочу в оранжево-красный цвет, изучались применительно к цистоскопии и хромоцистоскопии. Цистоскопия является одним из наиболее информативных и часто применяемых ме-

тодов обследования урологических больных; служит также для проведения некоторых лечебных манипуляций в полости мочевого пузыря под контролем зрения, является неотъемлемой частью других диагностических процедур, например хромоцистоскопии. Обычно при хромоцистоскопии проводится внутривенное введение красящего вещества индигокармина с последующим наблюдением за его выведением из устьев мочеточников с помощью цистоскопа. Используется для исследования функции почек и определения проходимости мочеточников [10].

Эффективность определения устьев мочеточников с помощью окрашивания мочи феназопиридином была продемонстрирована в работе A. Rehfuss et al. (2018). Пациенты принимали 200 мг феназопиридина в 19:00 накануне операции (за 13–17 ч до цистоскопии). Авторы сделали вывод, что феназопиридин может быть успешно использован для нахождения устьев мочеточника. В то же время у трех больных окрашивание мочи было настолько сильным, что затрудняло осмотр слизистой оболочки мочевого пузыря [11]. Предоперационное назначение феназопиридина успешно использовалось для интраоперационной оценки проходимости мочеточника во время гинекологических операций. Однократный прием 200 мг феназопиридина был эффективен в 91,8% случаев, при неэффективности во время операции вводился флуоресцеин натрия [12].

Обезболивающий эффект феназопиридина при цистоскопии изучали в рандомизированном проспективном плацебо-контролируемом исследовании, проведенном Tae Nam Kim et al. (2006). В исследовании участвовали 63 пациента, которым проводили цистоскопию. В основной группе пациенты получали ломефлоксацин и феназопиридин 200 мг 3 р./сут в течение 4 дней, а контрольная группа — антибиотики (ломефлоксацин) и лактобактерии 3 р./сут. Анальгетические эффекты оценивались с использованием числовой шкалы интенсивности боли (Numerical Pain Intensity Scale, NPIS) и 4-балльной категориальной шкалы (Categorical Scale, CAT) (в обоих случаях более высокие баллы соответствовали большей интенсивности боли). Период наблюдения составил 7 дней. Интенсивность боли уменьшалась постепенно с 1-го по 7-й день наблюдения. Показатель NPIS у пациентов из основной группы был существенно ниже, чем у пациентов из контрольной группы, особенно в 1-й и 2-й дни после цистоскопии ($p < 0,05$). Показатель CAT у пациентов из основной группы был также ниже, чем у пациентов из контрольной группы, особенно на 1-й день после цистоскопии ($p < 0,05$). Некоторым пациентам цистоскопия проводилась ранее. В группе феназопиридина 84,7% пациентов ответили, что цистоскопия была менее болезненной, 11,5% — такой же, как прежде, 3,8% — более болезненной. В контрольной группе 8,7% пациентов сказали, что цистоскопия была менее болезненной, 82,6% — такой же, как и раньше, 8,7% — более болезненной. Побочные эффекты не наблюдались ни в одном случае. Исследователи пришли к выводу, что феназопиридин является эффективным и безопасным обезболивающим средством при цистоскопии [13].

ФЕНАЗОПИРИДИН В РАЗЛИЧНЫХ КЛИНИЧЕСКИХ СИТУАЦИЯХ

Вегетативная дисрефлексия (ВД) — потенциально опасное для жизни состояние, которое характеризуется гиперактивацией симпатической нервной системы в ответ на афферентный сигнал, возникающий в результате травмы спинного мозга. Оно проявляется головной бо-

лью, потоотделением, приливами, внезапной и стойкой артериальной гипертензией, рефлекторной брадикардией. Наиболее частые причины приступа ВД — растяжение кишечника или мочевого пузыря в ходе уродинамики [9]. F.A. Paola et al. (2003) наблюдали положительный эффект 2-дневного приема феназопиридина для купирования приступов ВД у 36-летнего мужчины с тетраплегией и повышением АД, вызванных циститом [14].

Лучевая терапия является частью комплексного лечения примерно у двух третей больных онкологическими заболеваниями. Одним из осложнений лучевой терапии является лучевой цистит, который значительно снижает качество жизни онкологических больных. Актуальность проблемы обусловлена увеличением использования лучевой терапии и растущим числом выживших больных раком. Хронический радиационный цистит чаще всего возникает после облучения опухолей простаты, колоректального отдела, мочевого пузыря и органов малого таза. При отсутствии инфекции феназопиридин может быть использован для лечения дизурии при радиационном цистите [15, 16].

БЕЗОПАСНОСТЬ ФЕНАЗОПИРИДИНА

При использовании феназопиридина по показаниям и в соответствии с курсом, рекомендованным в инструкции по медицинскому применению препарата, частота развития нежелательных реакций — редко ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$) и очень редко ($< 1/10000$) в соответствии с классификацией Всемирной организации здравоохранения [1].

Анемия и метгемоглобинемия являются противопоказаниями для применения феназопиридина [2]. Метгемоглобинемией называется состояние, при котором в крови определяется более 1% метгемоглобина. Метгемоглобинемия бывает врожденной и приобретенной. Приобретенная метгемоглобинемия развивается в результате действия на организм некоторых лекарств, промышленных и экотоксикантов, которые либо непосредственно окисляют железо, входящее в структуру гемоглобина, либо метаболизируют в организме с образованием реактивных продуктов, обладающих этим свойством [17]. Индуцированная феназопиридином метгемоглобинемия встречается относительно редко, и за последние 35 лет в мире было зарегистрировано менее 10 случаев заболевания [17].

При дефиците глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы (Г-6Ф-ДГ) феназопиридин следует принимать с осторожностью [2]. Наследственное нарушение активности или недостаточность Г-6Ф-ДГ приводит к гемолитической анемии. Было доказано неблагоприятное воздействие на лиц с дефицитом Г-6Ф-ДГ дапсона, метилтиониния хлорида (метиленовый синий), нитрофурантоина, феназопиридина, примакина, расбуриказы и толония хлорида (толуидиновый синий) [18].

Данных, свидетельствующих о наличии у феназопиридина тератогенного действия в эксперименте, не получено при назначении совместно с сульфацином крысам в дозе до 110 мг/кг/сут и кроликам в дозе до 39 мг/кг/сут [2]. Опубликованы данные клинических наблюдений за 50 282 парами мать — ребенок, в которых документирован прием феназопиридина в 1109 случаях во время беременности, из них в 219 — в I триместре. Полученные результаты показали отсутствие увеличения количества пороков развития и неблагоприятных эффектов. По шкале рисков для плода по FDA при применении лекарств беременными женщина-

ми феназопиридин отнесен к категории В [19]. Неизвестно, выводится ли феназопиридин с грудным молоком, поэтому не рекомендуется его применение во время грудного вскармливания [1, 20].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Феназопиридин — единственный уроанальгетик, оказывающий прямое местное анестезирующее действие на слизистую мочевыводящих путей. Он нашел применение в качестве обезболивающего при циститах, лучевых циститах, хирургических вмешательствах на нижних мочевых путях (слинговые операции), цистоскопии, хромоцистоскопии. Феназопиридин обладает благоприятным профилем эффективности и безопасности при использовании по зарегистрированным медицинским показаниям.

Литература/References

1. Регистрационное удостоверение ЛП-004703 от 15.02.2018 препарата Феназалгин® (Феназопиридин), таблетки, покрытые пленочной оболочкой, производства АО «Нижфарм». (Электронный ресурс). URL: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=00e962ec-354a-44b8-a5a0-91287ddeec52&t= (дата обращения 21.04.2020). [Registration certificate LP-004703 dated 02.15.2018 of the drug Phenazalgin® (Phenazopyridine), film-coated tablets manufactured by Nizhpharm JSC. (Electronic resource). URL: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=00e962ec-354a-44b8-a5a0-91287ddeec52&t= (accessed 04.21.2020) (in Russ.)].
2. Zelenitsky S.A., Zhanel G.G. Phenazopyridine in urinary tract infections. *Ann Pharmacother.* 1996;30(7–8):866–868. DOI: 10.1177/106002809603000727.
3. Phenazopyridine. (Electronic resource). URL: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Phenazopyridine> (access date 21.04.2020).
4. Aizawa N., Wyndaele J.-J. Effects of phenazopyridine on rat bladder primary afferent activity, and comparison with lidocaine and acetaminophen. *NeuroUrol. Urodynam* 2010;29:1445–1450.
5. Phenazopyridine. Medically reviewed by Cerner Multum Apr 14, 2020. (Electronic resource). URL: <https://www.drugs.com/mtm/phenazopyridine.html> (access date 20.04.2020).

6. Deepalatha C., Deshpande N. A comparative study of phenazopyridine (Pyridium) and Cystone as short term analgesic in uncomplicated urinary tract infection. *Int J Pharm Pharm Sci.* 2011;3(Suppl 2):224–226.
7. Marcelin-Jimenez G., Angeles A.P., Martinez-Rossier L. et al. Ciprofloxacin Bioavailability is Enhanced by Oral Co-Administration with Phenazopyridine. *Clin. Drug Investig.* 2006;26:323.
8. Куприянов Ю.А., Гвоздев М.Ю., Касян Г.Р., Пушкарь Д.Ю. Современные методы лечения недержания мочи: петлевые операции и мини-слинги (часть 1). Вестник урологии. 2014;1:26–40. [Kupriyanov Yu.A., Gvozdev M.Yu., Kasyan G.R., Pushkar D. Yu. Modern methods of treating urinary incontinence: loop operations and mini-slugs (part 1). *Vestnik urologii.* 2014;1:26–40 (in Russ.)].
9. Dueñas-García O.F., Patterson D., de la Luz Nieto M. et al. Voiding Function After Midurethral Slings With and Without Local Anesthetic: Randomized Controlled Trial. *Female Pelvic Med Reconstr Surg.* 2017;23(1):56–60.
10. Пушкарь Д.Ю., Касян Г.Р. Функциональная урология и уродинамика: монография. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2013. [Pushkar D.Yu., Kasyan G.R. Functional urology and urodynamics: a monograph. M.: GEOTAR-Media; 2013 (in Russ.)].
11. Rehfuess A., Mahon J., Sorokin I. et al. Phenazopyridine: A Preoperative Way to Identify Ureteral Orifices. *Urology.* 2018;115:36–38. DOI: 10.1016/j.urology.2018.02.023.
12. Strom E.M., Chaudhry Z.Q., Guo R. et al. Effectiveness of Assessing Ureteral Patency Using Preoperative Phenazopyridine. *Female Pelvic Med Reconstr Surg.* 2018. DOI: 10.1097/SPV.0000000000000540.
13. Tae Nam Kim, Moon Kee Chung. A Randomized, Prospective, Placebo/Controlled Study for the Effect of Phenazopyridine HCl on Pain Perception following Cystoscopy. *Korean J Urol.* 2006;47:97–100.
14. Paola F.A., Sales D., Garcia-Zozaya I. Phenazopyridine in the management of autonomic dysreflexia associated with urinary tract infection. *J Spinal Cord Med.* 2003;26(4):409–411.
15. Berkey F.J. Managing the adverse effects of radiation therapy. *Am Fam Physician.* 2010;82(4):381–394.
16. Marks L.B., Carroll P.R., Dugan T.C., Anscher M.S. The response of the urinary bladder, urethra, and ureter to radiation and chemotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1995;31(5):1257–1280.
17. Murphy T., Fernandez M. Acquired methemoglobinemia from phenazopyridine use. *Int J Emerg Med.* 2018;11(1):45.
18. Youngster I., Arcavi L., Schechmaster R., Akayzen Y. et al. Medications and glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency: an evidence-based review. *Drug Saf.* 2010;33(9):713–726.
19. Lee M., Bozzo P., Einarson A., Koren G. Urinary tract infections in pregnancy. *Can Fam Physician.* 2008;54(6):853–854.
20. Phenazopyridine. *LactMed.* (Electronic resource). URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK501505/> (access date 18.04.2020).

Сведения об авторе:

Карпов Евгений Иванович — к.м.н., врач-уролог, ORCID iD 0000-0003-0210-0235.

ГБУРО «Городская клиническая поликлиника № 6». Российская Федерация, 390005, г. Рязань, ул. Гагарина, д. 53.

Контактная информация: Карпов Евгений Иванович, e-mail: urologkarpov@yandex.ru. **Прозрачность финансовой деятельности:** автор не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах. **Конфликт интересов отсутствует.** Статья поступила 10.02.2020.

About the author:

Evgeniy I. Karpov — MD, PhD, urologist, ORCID iD 0000-0003-0210-0235.

City Clinical Polyclinics No. 6. 53, Gagarin str., Ryazan, 390005, Russian Federation.

Contact information: Karpov Evgeniy Ivanovich, e-mail: urologkarpov@yandex.ru. **Financial Disclosure:** author has no financial or property interest in any material or method mentioned. There is no conflict of interests. Received 10.02.2020.