

Сравнительная оценка монотерапии препаратами Канефрон® Н и ципрофлоксацин острого неосложненного цистита у женщин

М.И. Давидов, Н.Е. Бунова

ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет им. акад. Е.А. Вагнера» МЗ РФ, Пермь, Россия
УРОЛОГИЯ, 2018, №4 / UROLOGIA, 2018, №4. Doi: <https://dx.doi.org/10.18565/urology.2018.4.00-00>

Цель исследования: провести сравнительную оценку эффективности и безопасности препаратов Канефрон® Н и ципрофлоксацин как средств монотерапии в лечении нетяжелой формы острого неосложненного цистита у женщин трудоспособного возраста.

Материалы и методы. В 2015–2017 гг. проведено проспективное рандомизированное исследование препаратов Канефрон® Н и ципрофлоксацин для монотерапии нетяжелой формы (не более 10 баллов по шкале ACSS) острого неосложненного цистита у 160 женщин в возрасте 18–55 лет. Первую группу составили 80 женщин, которые в течение 30 сут получали перорально Канефрон® Н по 2 драже 3 раза в день. Во 2-ю группу вошли 80 женщин, которые в течение 3 сут принимали перорально ципрофлоксацин по 0,5 г 2 раза в день. Использовали оценку симптомов заболевания по шкале ACSS, анализ мочи микроскопией, бактериологическое исследование мочи и др. Результаты оценивали через 3, 6, 30 сут и 1 год после начала лечения.

Результаты. В 1-й группе монотерапия Канефроном Н привела к выраженному улучшению симптоматики, снижению суммы баллов по шкале характерных симптомов ACSS с исходных 7,9 до 0,1 на 30-е сутки. Показатель клинической эффективности (выздоровление) составил 93,75%, бактериологической – 91,3%, рецидивы цистита в течение 1 года отмечены у 5%, побочных эффектов не было. Во 2-й группе при использовании ципрофлоксацина в ранние сроки происходило более быстрое уменьшение выраженности симптоматики и снижение бактериурии, однако через 30 сут зафиксированы идентичные результаты клинической и бактериологической эффективности, что и в 1-й группе (93,75 и 91,3% соответственно). Побочные эффекты отмечены у 18,8%, рецидивы цистита – у 12,5%.

Заключение. Результаты исследования свидетельствуют, что Канефрон® Н является эффективным и безопасным альтернативным средством лечения острого неосложненного цистита у женщин с нетяжелой степенью заболевания (до 10 баллов по шкале характерных симптомов ACSS), позволяя сокращать применение антибиотиков. По нашему мнению, более тяжелым больным с выраженной симптоматикой необходимо продолжать использование традиционной антибактериальной терапии острого неосложненного цистита.

Ключевые слова: острый неосложненный цистит, инфекции мочевых путей, фитотерапия, антибактериальная терапия, Канефрон® Н, ципрофлоксацин.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Comparative assessment of Canephron® N and ciprofloxacin as monotherapy of acute uncomplicated cystitis in women

М.И. Давидов, Н.Е. Бунова

The objective: to compare the efficacy and safety of Canephron® N and ciprofloxacin as monotherapy in the management of mild forms of acute uncomplicated cystitis in women of working age.

Materials and methods. A prospective, randomized study of Canephron® N and ciprofloxacin for treating mild forms of acute uncomplicated cystitis (ACSS score <10) comprising 160 women aged 18-55 years was conducted from 2015 to 2017. Group I consisted of 80 women, who received oral Canephron® N 2 tablets 3 times daily for 30 days. Group II included 80 women who took oral ciprofloxacin 0.5 g twice daily for 3 days. The results were assessed using the ACSS scale, urinalysis by microscopy, bacteriological examination of urine, etc. The outcomes were evaluated at 3, 6 and 30 days, and one year after the treatment initiation.

Results. In group I, monotherapy with Canephron® N resulted in a marked improvement in symptoms, a decrease in the ACSS scores from 7.9 at baseline to 0.1 at day 30. The indicator of clinical efficacy (recovery) was 93.75%, bacteriological efficiency was 91.3%, relapse of cystitis within one year was observed in 5% of patients; no side effects were registered. In group II, the symptoms and bacteriuria decreased more rapidly in the early periods, but after 30 days the results of clinical and bacteriological efficacy did not differ from the group I (93.75 and 91.3%, respectively). Side effects and cystitis relapses were noted in 18.8% and 12.5% of patients, respectively.

Conclusion. The findings of the study show that Canephron® N is an effective and safe alternative to treating mild forms (ACSS score <10) of acute uncomplicated cystitis in women, allowing the use of antibiotics to be reduced. In our opinion, patients with more severe forms of acute uncomplicated cystitis should be treated with traditional antibiotic therapy.

Key words: acute uncomplicated cystitis, urinary tract infections, phytotherapy, antibacterial therapy, Canephron® N, ciprofloxacin.

Authors declare no conflict of interests.

Введение. Одним из самых распространенных урологических заболеваний в мире считается острый цистит [1]. Чаще всего он поражает женщин, причем преимущественно трудоспособного возраста. К 25 годам 30% женщин имеют в анамнезе хотя бы 1 эпизод острого цистита, распространенность этого заболевания составляет 700 случаев на 1000 женщин репродуктивного возраста [2]. В России частота цистита достигает 26–36 млн случаев в год [3], в некоторых зарубежных странах ежегодно регистрируется до 8 млн обращений [1].

У женщин преобладают неосложненные формы острого цистита, составляя 80–97% от всех случаев заболевания [1, 4].

Неосложненный острый цистит является доброкачественным заболеванием с преимущественным поражением только слизистой оболочки мочевого пузыря и склонностью к спонтанному излечению у 30–50% пациенток [5]. Тем не менее, согласно существующей парадигме лечения цистита, рекомендуется и повсеместно применяется антибактериальная терапия даже неосложненных форм этого заболевания [1, 3, 4, 6]. Применение антибиотиков приводит к угнетению иммунитета, дисбактериозу, большому числу нежелательных явлений и тяжелых побочных эффектов, кроме того, часто не достигает цели, ибо в течение 1 года после антибактериальной терапии неосложненного цистита заболевание рецидивирует у 20–50% больных [7].

В последние десятилетия во всех странах мира приходится констатировать злоупотребление назначением антибиотиков и нерациональное их использование не только при инфекции мочевых путей, но и при многих других заболеваниях. В результате «ятрогенной селекции» микроорганизмов это привело к появлению массы резистентных штаммов микроорганизмов. «Золотая эра» антибиотиков канула в Лету. Новые антибиотики не появляются, а известные уже не так эффективны, как раньше. Ситуация в мире настолько серьезна, что в ближайшее время нечем будет лечить тяжелые инфекционные заболевания, безусловно требующие антибактериальной терапии. В связи с этим ученые всего мира призывают отказаться от антибиотиков там, где можно без них обойтись, в том числе при остром неосложненном цистите [7].

В свете сказанного выше актуальна разработка альтернативных методов лечения неосложненного цистита. Принцип лечения в этом случае заключается не в использовании антибиотика для уничтожения микроорганизмов, а в подавлении воспалительной (гипер)реакции организма пациента и повышении его защитных сил, что приводит к спонтанной элиминации большинства патогенных микроорганизмов и выздоровлению. Среди альтернативных методов лечения острого неосложненного цистита особенно перспективной оказалась фитотерапия препаратом Канефрон® Н [7]. Однако в первых пилотных исследованиях монотерапии препаратом Канефрон® Н отсутствовала контрольная группа [8, 9], предусматривался короткий 7-дневный срок использования препарата [8, 10], не в полной мере раскрывающий возможности его растительных компонентов. Между тем доказано, что длительное (не менее 30 сут) использование Канефрона Н при цистите и уролитиазе значительно эффективнее короткого курса терапии [11–14].

Несмотря на то что новые рекомендации Европейской ассоциации урологов (ЕАУ) предлагают использовать для лечения острого цистита «старые» антибактериальные препараты (фосфомицин, нитрофураны), в зоне Урала и некоторых других регионах России самым распространенным антибиотиком в работе практического уролога остается ципрофлоксацин. Такое частое использование фторхинолонов II поколения обусловлено малым числом штаммов, резистентных к ним в данном регионе, и потому сохраняющейся высокой эффективностью. В частности, в Пермском крае среди средств лечения острого цистита доля ципрофлоксацина достигает 51,3%, несмотря на большую работу по пропаганде последних решений ЕАУ.

И если сравнительная оценка Канефрона Н с фосфомицином проводилась [10] и продолжает проводиться научной группой Курта Набера, то работ, посвященных сравнению монотерапии Канефроном Н и ципрофлоксацином, мы не обнаружили.

Цель исследования: провести сравнительную оценку эффективности и безопасности препаратов Канефрон® Н и ципрофлоксацин как средств монотерапии в лечении нетяжелой формы острого неосложненного цистита у женщин трудоспособного возраста.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В урологической клинике Пермского государственного медицинского университета им. Е.А. Вагнера и прикрепленной поликлинике № 2 с 01.01.2015 г. по 31.12.2017 г. проведено проспективное рандомизированное контролируемое исследование препаратов Канефрон® Н и ципрофлоксацин для монотерапии нетяжелой формы острого неосложненного цистита. Под наблюдением находились 160 женщин в возрасте от 18 до 55 лет (средний возраст – 34,2±4,8 года) с острым неосложненным первичным циститом. Заболевание у всех развилось впервые, остро. Пациентки предъявляли жалобы на учащенное болезненное мочеиспускание малыми порциями мочи, императивные позывы на мочеиспускание, тупую боль над лонном вне акта мочеиспускания, выделение мутной мочи. Температура тела варьировалась от 36,0 до 36,9 °С.

Обследование и лечение 121 больной проведены в амбулаторных условиях, 39 – в стационаре.

Для диагностики использовали следующие методы: сбор анамнеза, оценку симптомов заболевания по шкале АССС (Acute Cystitis Symptom Score) [15], физикальное исследование с осмотром наружных половых органов, общие анализы крови и мочи микроскопическим методом, пробу Де Альмейда–Нечипоренко, бактериологический анализ мочи, обзорную урографию, УЗИ мочевого пузыря, почек и женских половых органов (через 3 сут от начала заболевания). По показаниям всем стационарным больным проведено биохимическое исследование крови (креатинин, глюкоза, билирубин, печеночные ферменты и др.). При неэффективности лечения на 7–10-й день выполнили цистоскопию (инструментами Karl Storz), провели уродинамическое исследование. Лабораторные и бактериологические исследования проведены в динамике всем 160 больным.

Бактериологическое исследование средней порции мочи включало посев биоматериала на искусственные питательные среды, выделение чистой культуры возбудителя и его количественную оценку в КОЕ/мл, изучение чувствительности микроорганизмов к антибактериальным препаратам с использованием стандартных дисков.

В исходных анализах мочи лейкоцитурия выявлена у всех 160 (100%) пациенток, бактериурия более 10³ КОЕ/мл – у 138 (86,3%). В результате обследования всем больным был верифицирован впервые выявленный острый неосложненный первичный цистит, протекавший в нетяжелой форме.

Важнейшее значение для отбора в исследуемую группу имел опрос по шкале АССС [15]. Каждая пациентка отвечала на все 18 вопросов шкалы, однако решающее значение для включения в группу исследуемых больных имела сумма ответов на вопросы 1–5 («Характерные симптомы»). В исследование включили пациенток с суммой ответов на эти вопросы не более 10 баллов, что мы считали нетяжелой формой цистита. При сумме 11 баллов и выше цистит считали тяжелым, и этих больных не включали в исследование. Гематурию считали отягчающим фактором, поэтому больные с положительным ответом на вопрос 6 исключались из исследования, как и пациентки с положительными ответами на вопросы 7–10, свидетельствующими о пиелонефрите или других осложнениях или серьезных сопутствующих заболеваниях.

Кроме того, в исследование были включены только пациентки с впервые выявленным заболеванием (т.е. без эпизодов цистита в анамнезе) и обратившиеся к врачу в первые 24 ч от появления симптомов заболевания.

Критерии исключения из исследования: вторичный характер цистита (наличие в мочевом пузыре камней, инородных тел, аномалий), вовлечение почек и верхних мочевых путей (пиелонефрит), тяжелая форма цистита (11 баллов и выше по шкале АССС), наличие макрогематурии, повышение температуры тела выше 37 °С, обращение к врачу позже 24 ч от начала заболевания, эпизоды цистита в анамнезе, сопутствующие урологические заболевания (нефролитиаз, гиперреактивный мочевой пузырь, стрессовое недержание мочи и др.), нарушение функции печени и почек, тяжелые интеркуррентные заболевания (сахарный диабет, рак и др.), затруднявшие оценку терапии, возраст до 18 лет и старше 55, беременность, кормление грудью, антибактериальная терапия в течение 6 мес до исследования.

От всех пациенток, включенных в исследование, получено письменное информированное согласие.

Больные перед исследованием случайным способом (с использованием таблиц случайных чисел) были рандомизированы в две группы. Исследуемые препараты применяли в качестве монотерапии.

Первую группу составили 80 женщин в возрасте 18–55 лет (средний возраст – 34,4±5,6 года), которые в течение 30 дней

получали перорально Канефрон® Н по 2 драже 3 раза в день. С учетом содержания в одном драже по 18 мг золототысячника, любистока и розмарина и принимая в расчет, что каждая пациентка получила 180 драже, суммарная курсовая дозировка составила по 3,2 г травы золототысячника (*Centaurium erythraea*), корня любистока (*Levisticum officinale*) и листьев розмарина (*Rosmarinus officinalis*).

Вторую группу составили 80 женщин в возрасте 18–55 лет (средний возраст – 34,1±5,5 года), которые в течение 3 дней получали перорально ципрофлоксацин в дозе 500 мг 2 раза в сутки (курсовая доза – 3 г). В исследовании использованы разовые, суточные и курсовые дозы препарата, рекомендованные фирмами-производителями для лечения острого неосложненного цистита у женщин.

Группы были однородными и практически не различались ($p>0,05$) по основным характеристикам (табл. 1).

Амбулаторные пациентки совершили не менее 5 обязательных визитов к врачу в поликлинику (исходный, через 3, 6, 30 и 365 сут). В стационаре больных осматривали ежедневно, а после выписки – в те же сроки, что и амбулаторных пациенток. Оценка клинической и бактериологической эффективности лечения и переносимости Канефрона Н и ципрофлоксацина проведена через 6 сут (промежуточная оценка) и 30 сут (окончательная оценка). Через 365 сут оценили отдаленные результаты лечения с учетом наличия/отсутствия рецидивов в течение 1 года.

Оценка клинической эффективности проведена по следующим критериям: выздоровление – исчезновение симптомов заболевания и отсутствие потребности в дополнительном назначении антибактериальных средств; отсутствие эффекта.

Бактериологическую эффективность оценивали по таким критериям, как:

- эрадикация – исчезновение возбудителя при контрольном бактериологическом исследовании мочи,
- персистенция – повторные выделения из мочи первичного возбудителя,
- суперинфекция – выделение из мочи при повторном исследовании нового возбудителя.

Основные показатели эффективности терапии: частота выздоровления через 30 сут (клиническая эффективность), частота эрадикации возбудителя после лечения (бактериологическая эффективность) и частота рецидивов заболевания в течение 1 года.

Частота нежелательных эффектов определена по историям болезни стационарных больных, амбулаторным картам и специальным опросным листам, которые заполняли пациентки. Досрочного прекращения лечения по причине тяжелых побочных эффектов не было ни в той, ни в другой группе (во 2-й группе – по причине короткого срока лечения, поскольку к повторному осмотру пациенты уже принимали всю курсовую дозу препарата).

Для статистической обработки использовали программу Statistica 6.0, с помощью которой проведено объективное сравнение полученных результатов и оценка достоверности различий в результатах. Для определения статистической разницы между двумя однородными группами использован критерий Стьюдента (t - и χ^2 -тест). Разницу считали статистически значимой при $p<0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Клиническая эффективность.

У большинства пациенток как 1-й, так и 2-й групп уже через 2–3 сут наблюдали уменьшение выраженности симптомов заболевания (поллакиурии, болей и резей при мочеиспускании, императивных позывов). Моча макроскопически постепенно становилась прозрачной.

При анализе характерных симптомов (вопросы 1–5) шкалы AC88 установлено, что средняя сумма баллов вопросов 1–5 этой шкалы в 1-й группе с исходных 7,9±0,4 через 3 сут лечения Канефроном Н достоверно ($p<0,001$) снизилась до 4,9±0,3, во 2-й группе при применении ципрофлоксацина с 7,8±0,4 также достоверно ($p<0,001$) уменьшилась до 4,5±0,3 балла. При этом статистически значимой разницы балльной оценки между 1-й и 2-й группами не получено ($t=0,95$; $p>0,05$).

Через 6 дней, когда, как правило, решался вопрос о восстановлении трудоспособности или продолжении лечения по больничному листу, промежуточные результаты лечения оказались следующими: клиническая симптоматика полностью исчезла у 66 (82,5%) больных 1-й группы и у 68 (85%) – 2-й ($p>0,05$). У 9 (11,25%) больных 1-й группы и 7 (8,75%) – 2-й отмечено уменьшение симптоматики по шкале AC88. Лишь у 5 (6,25%) больных 1-й группы и 5 (6,25%) – 2-й сохранялись все симптомы заболевания, имевшие место до лечения.

Что касается шкалы AC88, то средняя сумма баллов характерных симптомов заболевания через 6 сут лечения была абсолютно одинаковой в обеих группах больных – 2,0±0,2 балла, что ниже ($p<0,001$), чем исходный показатель и средняя сумма через 3 сут лечения.

Через 6 дней лечения нормализация анализа мочи и пробы Де Альмейда–Нечипоренко наступила у 55 (68,75%) пациенток 1-й группы и у 60 (75,0%) – 2-й ($t=0,89$; $p>0,05$). Еще у 20 (25,0%) и 16 (20,0%) больных 1-й и 2-й групп соответственно отмечено значительное снижение степени лейкоцитурии по сравнению с исходным уровнем. С высоким уровнем лейкоцитурии остались 5 (6,25%) больных 1-й группы и 4 (5,0%) – 2-й ($p>0,05$).

Окончательная оценка клинической эффективности лечения, проведенная через 30 сут от его начала, показала следующее. В 1-й группе при 30-дневном использовании Канефрона Н у 75 (93,75%) пациенток зафиксировано выздоровление с исчезновением абсолютно всех симптомов заболевания. Лабораторно у всех этих больных констатировали отсутствие лейкоцитурии, нормализацию показателей общего анализа мочи и пробы Де Альмейда–Нечипоренко. Лишь у 5 (6,25%) больных не удалось получить положительный эффект (сохранение симптомов заболевания и лейкоцитурии, хотя меньшей степени выраженности), что потребовало перехода на антибактериальный препарат.

Во 2-й группе через 30 сут получены идентичные результаты: выздоровление (исчезновение симптомов, нормализация анализа мочи) у 75 (93,75%), отсутствие эффекта у 5 (6,25%) больных. Больным с отсутствием эффекта от лечения назначен новый антибактериальный препарат.

По окончании 30 дней наблюдения сумма баллов симптоматики шкалы ACSS в целом убедительно свидетельствовала об успешном результате терапии в обеих группах, причем в

Таблица 1

Характеристика групп до начала лечения

Показатель	1-я группа	2-я группа
Возраст, годы	34,4±5,6 (18–55)	34,1±5,5 (18–55)
Срок от момента заболевания до начала лечения, ч	13±5 (1–24)	12±4 (1–24)
Наличие лейкоцитурии, %	80 (100)	80 (100)
Наличие бактериурии, %	69 (86,3)	69 (86,3)
Сумма баллов по вопросам 1–5 шкалы ЛС88	7,9±0,4 (4–10)	7,8±0,4 (4–10)

1-й группе показатель был даже несколько ниже ($0,1 \pm 0,06$ балла), чем во 2-й ($0,3 \pm 0,1$ балла), но статистически не значимо ($t=0,89$; $p>0,05$).

Бактериологическая эффективность.

Исходно микроорганизмы были выделены у 69 пациентов каждой группы.

Наиболее частым возбудителем острого неосложненного первичного цистита оказалась *E. coli* (60,9%), реже встречались *Enterococcus faecalis* (6,5%), *Klebsiella pneumoniae* (5,8%), штаммы *Proteus* (5,1%), прочие уропатогены (11,1%), микробные ассоциации (10,6%). Чувствительными к ципрофлоксацину оказались 92,9% выделенных штаммов микроорганизмов.

Оценка бактериологической эффективности лечения проведена 138 больным, т.е. всем пациентам с исходной бактериурией.

В 1-й группе через 6 сут лечения Канефроном Н у 18 (26,1%) из 69 больных отмечено персистирование возбудителя с достаточно высоким микробным числом. Однако удивительным было то, что в 51 (73,9%) случае наблюдалась эрадикация возбудителя, механизмы которой будут обсуждены ниже.

По прошествии 6 сут лечения во 2-й группе эрадикацию возбудителя выявили у большего числа больных – 59 (85,5%) человек. В 10 (14,5%) наблюдениях отмечено персистирование возбудителя.

При бактериологическом исследовании, проведенном через 30 сут, разница в числе больных с эрадикацией возбудителя устранялась. В 1-й группе к этому сроку эрадикацию возбудителя определили у 63 (91,3%) больных. У 6 (8,7%) человек наблюдали персистирование возбудителя со снижением микробного числа по сравнению с исходным уровнем. Таким образом, окончательная бактериологическая эффективность лечения при использовании Канефрона Н составила 91,3%.

Во 2-й группе через 30 сут эрадикация возбудителя зафиксирована у 63 (91,3%) больных, персистирование – у 2 (2,9%), суперинфекция с появлением нового патогенного микроорганизма (энтерококка) с высоким микробным числом – у 4 (5,8%). В результате окончательная бактериологическая эффективность не отличалась ($p>0,05$) от 1-й группы, составив те же 91,3%.

Нежелательные побочные эффекты препаратов.

В 1-й группе при 30-дневном использовании Канефрона Н не зафиксировано ни одного побочного эффекта. Препарат хорошо переносился, не вызывал тошноты, рвоты, анорексии, диареи и других нежелательных явлений. Ни у кого из 25 пролеченных в стационаре пациенток 1-й группы не зафиксировано объективных инструментальных и лабораторных изменений артериального давления, пульса, отклонений ЭКГ, числа эритроцитов и лейкоцитов, уровня гемоглобина, билирубина и печеночных ферментов. Контрольный осмотр всех 80 пациенток 1-й группы через 1 год не выявил дисбактериоза и других патологических изменений, что убедительно свидетельствовало об очень хорошей переносимости Канефрона Н и отсутствии его влияния на микробиом.

Иная картина зафиксирована во 2-й группе. Несмотря на короткий курс лечения, было задокументировано 20 побочных эффектов у 15 (18,8%) пациенток (табл. 2). Однако препарат не был отменен ни в одном случае, ибо наиболее тяжелые побочные эффекты (лейкопения, дисбактериоз, холестатическая желтуха и др.) были отмечены уже после 3-дневного курса лечения.

Особенно частыми были побочные эффекты со стороны желудочно-кишечного тракта (диарея, рвота и др.), причем

Нежелательные побочные эффекты во 2-й группе больных

Побочный эффект	Количество больных	
	Абс. число	%
Дисбактериоз	6	7,5
Диарея	4	5,0
Рвота	2	2,5
Холестатическая желтуха	1	1,25
Головокружение	1	1,25
Головная боль	1	1,25
Диплопия	1	1,25
Аритмия	1	1,25
Лейкопения	1	1,25
Крапивница	1	1,25
Тендовагинит	1	1,25

вызванный антибиотиком дисбактериоз упорно сохранялся в течение 2–5 мес, несмотря на лечение у гастроэнтеролога.

Частота рецидивов острого цистита в течение 1 года наблюдения была статистически значимо ($p<0,05$) ниже в 1-й группе, наблюдаясь лишь у 4 (5,0%) больных, в то время как во 2-й группе рецидивы острого цистита отмечены у 10 (12,5%) пациенток. В 1-й группе в сроки от 1 до 6 мес наблюдения рецидив возник у 1 (1,25%) пациентки, в сроки от 7 до 12 мес – у 3 (3,75%); при этом не выявлено ни одного случая повторного рецидива.

Во 2-й группе преобладали повторные рецидивы: 1 рецидив возник у 3 больных, у 7 отмечено по 2 рецидива. В первые 1–6 мес рецидивы острого цистита наступили у 8 (10,0%) больных, в сроки 7–12 мес – у 9 (11,25%). Характерно, что у всех 6 больных с развившимся дисбактериозом отмечен рецидив острого цистита.

Сроки временной нетрудоспособности.

Через 6 дней от начала лечения полное восстановление трудоспособности с закрытием больничного листа имело место у 72 (90%) женщин 1-й группы и у 73 (91,25%) – 2-й ($p>0,05$). Все они приступили к работе, при этом находились под контролем лечащего врача, и пациентки 1-й группы продолжали принимать Канефрон® Н еще 24 дня. Суммарное число дней первичной временной нетрудоспособности в 1-й группе составило 512, во 2-й – 508.

Однако во 2-й группе у 11 (13,75%) пациентов развившиеся побочные эффекты антибактериального лечения (дисбактериоз – у 6, желтуха, диплопия, аритмия, лейкопения, тендовагинит) потребовали выдачи нового больничного листа с увеличением сроков реабилитации и суммарным увеличением временной нетрудоспособности на 132 дня.

В течение 12 мес в 1-й группе наблюдали 4 рецидива острого цистита с суммарным числом в 24 дня нетрудоспособности, во 2-й группе – 17 рецидивов у 10 больных (суммарно 102 дня нетрудоспособности).

В результате 80 больных 1-й группы из-за временной нетрудоспособности потеряли суммарно 536 дней, 80 больных 2-й группы – 742 дня, т.е. на 38,4% больше. В среднем 1 пациентка 1-й группы в течение года находилась на больничном листе $6,7 \pm 0,4$, пациентка 2-й группы – $9,3 \pm 0,8$ дня ($t=2,92$; $p<0,01$).

ОБСУЖДЕНИЕ

Возможности Канефрона Н как средства монотерапии острого неосложненного цистита изучены в единичных работах. В открытом пилотном исследовании [8] 125 женщин получали лечение Канефроном Н в течение 7 дней. Характерные симптомы цистита (дизурия, поллакиурия,

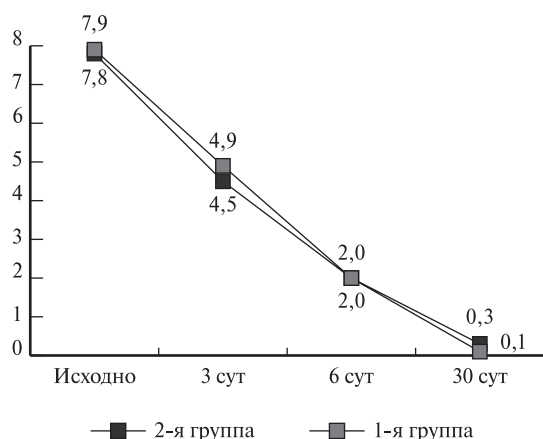


Рис. 1. Динамика суммы баллов симптоматики шкалы АС88

ургентные позывы к мочеиспусканию) исчезали или резко ослаблялись к 7-му дню лечения у 71% пациенток, а через 37 дней наблюдения – у 86%. Переход на антибиотик понадобился только в 2,4% случаев. При наблюдении в течение 37 сут не отмечено ни одного рецидива цистита.

Р.Э. Амдий и соавт. [9] провели открытое несравнительное исследование 2-недельного использования Канефрона Н 22 женщинами, большинство из которых имели выраженные симптомы заболевания и поздние сроки обращения (до 7 дней). У большинства больных наблюдали резкое уменьшение симптоматики (с 8,5 до 0,1 балла). Однако по прошествии 2 нед лечения лейкоцитурия сохранилась у 37,5%, бактериурия – у 28,6% пациентов.

А.А. Вешкина и соавт. [10] включили 30 женщин со средней длительностью заболевания 3,7 дня в открытое сравнительное исследование недельного применения Канефрона Н [10]. Положительные результаты лечения получены в 70% наблюдений, в контрольной группе (n=31), где пациентки принимали фосфомицин, – в 74%.

Интересна работа Е.В. Кульчавени и соавт. [2], в которой из 17 пациенток от 82,4% удалось добиться выздоровления, однако помимо Канефрона Н они использовали и кетопрофен.

Проведенные вышеперечисленные исследования имели большое значение. Их анализ убедил нас, что растительный препарат Канефрон® Н как средство монотерапии должен назначаться больным «нетяжелым» неосложненным циститом (не выше 10 баллов по шкале ЛС88), обратившимся в первые сутки от появления симптомов и не имевшим ни признаков, ни высокого риска пиелонефрита и тяжелой «агрессивной» бактериальной инфекции.

Известно, что К. Nabeg с группой ученых проводят многоцентровое плацебо-контролируемое исследование Канефрона Н, сравнивая его с фосфомицином.

В проведенном нами исследовании в течение 3 лет на большом материале изучена монотерапия Канефроном Н больных нетяжелым неосложненным циститом, обратившихся за помощью в первые 24 ч, не имевших признаков и рисков высоковирулентной «агрессивной» бактериальной инфекции. В отличие от предыдущих авторов [8–10], мы запланировали и изучили возможности длительной 30-дневной монотерапии Канефроном Н с учетом того, что именно продолжительный прием этого растительного препарата в наибольшей степени раскрывает его терапевтические возможности.

Установлено, что длительная 30-дневная монотерапия Канефроном Н действительно лучше реализует возможности

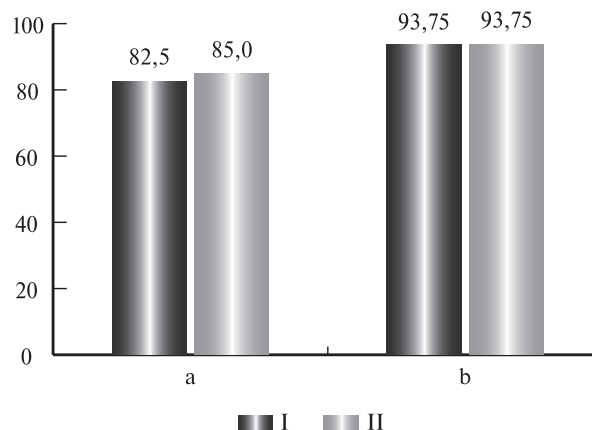


Рис. 2. Показатели клинической эффективности (выздоровление; в %) в группах наблюдения через 6 (а) и 30 (б) сут от начала терапии

данного альтернативного метода лечения острого неосложненного цистита. Это наглядно демонстрирует изменяющаяся в динамике сумма баллов характерных симптомов ЛС88 (рис. 1) в двух группах. При исходно одинаковых значениях в исследуемых группах в течение 3 сут терапии сумма баллов характерных симптомов, резко снижаясь по сравнению с исходным уровнем, сравнялась в исследуемых группах, а через 30 сут наблюдения имела предельно низкие значения, особенно в группе фитотерапии.

По клинической эффективности (выздоровление) Канефрон® Н не уступал стандартному антибактериальному препарату ципрофлоксацин (рис. 2).

Благоприятные результаты лечения ципрофлоксацином понятны: антибиотик уничтожает патогены, результатом чего является уменьшение и в дальнейшем исчезновение симптомов заболевания.

Однако почему, особенно в ранние сроки заболевания, когда организм пациента еще только накапливает силы для элиминации микроорганизмов, так разительно улучшается симптоматика на фоне приема Канефрона Н?

Ответ нужно искать в механизмах действия этого фитопрепарата. Если антибиотик не оказывает непосредственного противовоспалительного действия, а помогает опосредованно: путем подавления возбудителя заболевания, то компоненты препарата Канефрон® Н, а именно золототысячник, любисток и розмарин, оказывают выраженный противовоспалительный, а также спазмолитический, диуретический, антиоксидантный и нефропротективный эффекты [7, 12, 13]. Таким образом, оказывая симптоматическое и патогенетическое действия, непосредственно уменьшают воспалительный процесс в мочевом пузыре и связанные с ним симптомы. Помимо этого экспериментально установлено, что компоненты препарата Канефрон® Н способны устранять боль и чувство жжения во время мочеиспускания и спазмы в нижней части живота [7, 16]. В целом указанные эффекты Канефрона Н объясняют выраженное влияние препарата на симптоматику цистита, даже если в ранние сроки заболевания микроорганизмы еще не элиминированы из мочевых путей.

Однако проведенные нами в динамике бактериологические исследования доказывают и высокую бактериологическую эффективность фитопрепарата Канефрон® Н, особенно заметную по окончании продолжительного 30-дневного его применения (рис. 3). Через 6 сут лечения эрадикация возбудителя выше при применении ципрофлоксацина, однако уже

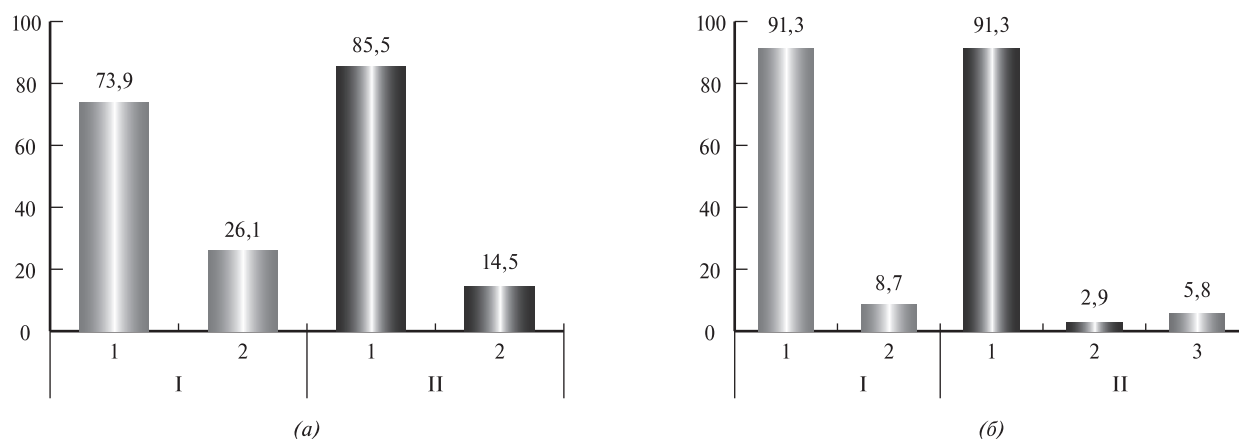


Рис. 3. Бактериологическая эффективность (в %) Канефрона Н (I) и ципрофлоксацина (II) через 6 (а) и 30 (б) сут от начала терапии
1 – эрадикация возбудителя, 2 – персистенция, 3 – суперинфекция.

к этому сроку у 73,9% пациенток 1-й группы также определяли эрадикацию. Каковы же ее возможные механизмы?

Не следует забывать, что компоненты всех трех растений, входящих в состав Канефрона Н, обладают легким антимикробным эффектом в отношении широкого спектра патогенных микроорганизмов [12]. Механизм антибактериального действия различен: фенолкарбоновые кислоты влияют на бактериальные белки, флавоны и флавоноиды способны разрушать клеточные мембраны бактерий, а эфирные масла уменьшают аэробное дыхание бактерий [12, 17]. Известны работы, в которых доказан непосредственный (умеренный) антимикробный эффект Канефрона Н на штаммы *Klebsiella*, *Staphylococcus* и *Escherichia* [17].

Кроме того, антибактериальный эффект Канефрона Н может быть связан с антиадгезивным действием его компонентов. Доказанное [18] антиадгезивное действие фитопрепарата препятствует прикреплению (адгезии) бактерий к уротелию, а также нарушает проникновение бактерий в слизистую оболочку мочевого пузыря. Не нужно забывать и о диуретическом эффекте компонентов этого растительного препарата. В исследовании Т.С. Перепановой [13] при лечении цистита Канефрон® Н повышал среднесуточный диурез на 270 мл. Антиадгезивный и диуретический эффекты препарата способствуют ускоренному выведению патогена.

То, что у 91,3% больных после 30-дневного лечения Канефроном Н наступила эрадикация возбудителя, мы объясняем активацией в первую очередь природных механизмов элиминации патогенов и лишь во вторую – некоторым непосредственным антимикробным эффектом растительных компонентов препарата.

В целом по клинической и бактериологической эффективности по окончании лечения (30 дней) препараты статистически значимо не различались.

Исследование выявило весомое преимущество Канефрона Н перед антибиотиком по переносимости и безопасности препарата. Среди побочных эффектов ципрофлоксацина особого внимания заслуживают дисбактериоз и другие расстройства со стороны кишечника.

К.Г. Naber [19] убедительно доказал, что антибиотики нарушают нормальный микробиом человека. Анализ характеристик микробиома у мышей показал, что даже однократная доза фосфомицина, так же как и ежедневное применение нитрофуранов, приводит к его существенным изменениям, тогда как фитотерапия Канефрон® Н сохраняет его. Уничтожение антибиотиком нормальной флоры кишечника приводит к серьезным нарушениям иммунитета и способствует рецидивированию острого цистита. Именно этим в

первую очередь мы можем объяснить достоверное преобладание частоты рецидивов цистита во 2-й группе наших больных, где использовался ципрофлоксацин.

Весьма вероятен и второй механизм.

Парадигма, утверждающая, что моча здоровых людей стерильна, не совсем верна. Общепринятыми методами обнаруживаются наиболее распространенные и патогенные микроорганизмы. Используя специальные методы, М.И. Коган и соавт. [20] обнаружили в моче большинства здоровых людей сапрофитную флору, представляющую собой микробиом мочевого пузыря и защищающую его от внедрения патогенов. Назначая антибиотики, мы уничтожаем нормальный микробиом мочевого пузыря, что приводит к размножению в нем патогенных микробов и рецидиву цистита.

Наши данные косвенно подтверждают концепцию М.И. Когана [20], ведь именно во 2-й группе больных через 30 сут в мочевом пузыре обнаружена суперинфекция с появлением в моче патогенных штаммов бактерий, в сроки до 1 года частота рецидивов, в том числе и повторных, значительно преобладала именно у больных, лечившихся антибиотиком.

Множество побочных эффектов и рецидивов цистита увеличили сроки временной нетрудоспособности именно во 2-й группе обследованных.

Важно, чтобы Канефрон® Н как средство монотерапии использовался взвешенно с учетом показаний и противопоказаний. Бездумная замена стандартного антибактериального лечения цистита Канефроном Н при любой форме и тяжести заболевания приведет лишь к дискредитации этой перспективной лечебной методики. На сегодняшнем этапе развития медицины Канефрон® Н как средство монотерапии цистита показан при остром неосложненном первичном «нетяжелом» цистите у женщин с суммой характерных симптомов по шкале ACSS не выше 10 баллов.

Противопоказания к возможной монотерапии острого неосложненного цистита Канефроном Н:

- наличие или высокий риск острого пиелонефрита и другой тяжелой бактериальной инфекции;
- сумма характерных симптомов по шкале ACSS выше 10 баллов;
- позднее обращение к врачу и прогрессирующее ухудшение симптоматики;
- макрогематурия;
- повышение температуры тела.

Однако даже если больному показана традиционная антибактериальная терапия цистита, не следует отказываться от использования Канефрона Н как дополнительного средства лечения, ибо он значительно усиливает и дополняет эф-

фект антибиотиков. Так, Ю.Г. Аляев и соавт. [11] путем добавления Канефрона Н к стандартной терапии цистита фосфомицином повысили эффективность лечения с 70 до 99%.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Препарат Канефрон® Н как средство монотерапии имеет хорошие результаты у женщин с острым неотяжелевшим неосложненным первичным циститом; 30-дневная монотерапия Канефроном Н обеспечивает выздоровление 93,75% больных. Лишь 6,25% пациентов требуется дополнительное

назначение антибиотиков, что полностью отвечает общими концепции сокращения их использования при неопасных для жизни заболеваниях.

К весомым преимуществам этого растительного препарата относятся хорошая переносимость, безопасность, а также низкая частота рецидивов.

Канефрон® Н предпочтительнее традиционной антибактериальной терапии острого цистита при сумме характерных симптомов шкалы ACSS не выше 10 баллов, а также при аллергии на антибиотики или их непереносимости.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Grigoryan L., Zoorob R., Wang H., Trautner B.W. Low Concordance With Guidelines for Treatment of Acute Cystitis in Primary Care. *Open Forum Infect Dis.* 2015;2(4):159. Doi:10.1093/ofid/ofv159.
2. Kulchavenya E.V., Breusov A.A., Brizhatyuk E.V., Shevchenko S.Yu. Acute cystitis-do we need antibiotic always? *Urologia.* 2016;1:25-28.
3. Zaitsev A.V., Kasyan G.R., Spivak L.G. Cystitis. *Urologia.* 2017;1(1):34-44.
4. Little P., Moore M.V., Turner S. Effectiveness of five different approaches in management of urinary tract infection: randomized controlled trial. *BMJ.* 2010;340:199-204. Doi:10.1136/bmj.c199.
5. Ferry S.A., Holm S.E., Stenlund H. The natural course of uncomplicated lower urinary tract infection in women illustrated by a randomized placebo controlled study. *Scand J Inf Dis.* 2004;36:296-301. Doi:10.1080/00365540410019642.
6. Perepanova T.S., Kozlov R.S., Rudnov V.A., Sinyakova L.A. Antimicrobial therapy and prevention of infections of the Kidneys urinary tract and male genital organs. Federal clinical guidelines. M., 2015:23-29. Doi:10.17116/terarkh2016884100-104.
7. Naber K.G., Alidzhanov Zh.F. Are there alternatives to antimicrobial therapy and prophylaxis of uncomplicated urinary tract infections? *Urologia.* 2014;6:5-13.
8. Ivanov D., Abramov-Sommariva D., Moritz K., Eskötter H., Kostinenko T., Martynyuk L., Kolesnik N., Naber K.G. An open label, non-controlled, multicentre, interventional trial to investigate the safety and efficacy of Canephron N in the management of uncomplicated urinary tract infections (uUTIs). *Clinical Phytoscience.* 2015; 1:7. Doi:10.1186/s40816-015-0008-x.
9. Amdiy R.E., Al-Shukri S.Kh, Kuzmin I.V., Sorokin N.V., Chaplitskiy E.A., Skvortsov M.V., Alekseev A.S., Okunchaev A.Sh., Turbin A.A., Timaeva G.R., Bulaev D.V., Moskaleva Yu.S. Use of Kanefron in treatment of acute uncomplicated cystitis in women. *Urologicheskie vedomosti.* 2016;6(2):16-22. Doi: 10.17816/uroved6216-22.
10. Veshkina A.A., Zhuravlev O.V., Semakov D.V., Kuzub I.I., Bazhenov I.V. The possibilities of using herbal medicine in urinary tract infections treatment. *Ural med. J.* 2017;2:130-132.
11. Аляев Ю.Г., Амосов А.В., Григорян В.А. Применение растительного препарата Канефрон Н у больных с хроническим циститом и мочекаменной болезнью. *Урология* 2005;4:29-33.
12. Аляев Ю.Г., Амосов А.В., Султанова Е.А. Канефрон Н Обзор фармакологических и клинических данных. – М., 2015. – 128 с.
13. Перепанова Т.С., Хазан П.Л. Растительный препарат канефрон Н в лечении и профилактике инфекций мочевых путей. *Врачебное сословие.* 2005;5:44-46.
14. Davidov M.I., Igoshev A.M. Prevention of complications of distance shock-wave lithotripsy. *Phytomedicine Research and Experience Summit. Nuremberg,* 3-4 of July. 2017;24-25.
15. Alidjanov J.F., Abdulfattaev U.A., Makhsudov S.A., Pilatz A., Akilov F.A., Naber K.G., Wagenlehner F.M. New self-reporting questionnaire to assess urinary tract infections and differential diagnosis: acute cystitis symptom score. *Urol Int.* 2014;92(2):230-236. Doi:10.1159/000356177.
16. 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. *Research and reports in Urology.* 2013;5:39-46. Doi:10.2147/rru.s39288.
17. Аверьянова Н.И., Козлова В.В., Косарева П.В., Одинцова О.В., Маслов Ю.Н. Исследование антибактериального действия канефрон Н // *Фармация.* 2007;1:41-44.
18. Künstle G., Brenneis C., Haunschild J. Efficacy of Canephron N against bacterial adhesion, inflammation and bladder hyperactivity. Poster. 28 th Annual Congress of the European Association of Urology (EAU). Mailand, Italien, 15. bis 19. Marz 2013. Doi: [https://doi.org/10.1016/S1569-9056\(13\)61153-7](https://doi.org/10.1016/S1569-9056(13)61153-7).
19. Naber K.G., Kogan M.I., Wagenlehner F.M.E., Siener R., Gessner A. How the microbiome is influenced by the therapy of urological diseases: standard versus alternative approaches. *Clinical Phytoscience.* 2017;3:8. Doi: 10.1186/s40816-017-0045-8.
20. Kogan M.I., Naboka Y.L., Ibishev K.S., Gudima I.A., Naber K.G. Human urine is not sterile – shift of paradigm. *Urol int.* 2015;94(4):445-52. Doi: 10.1159/000369631.