

# ІСШ – в якому напрямі рухатися? Нові альтернативи лікування неускладнених інфекцій сечовивідних шляхів

Курт Г. Набер (Kurt G. Naber)<sup>1\*</sup>, Зафер Тандогду (Zafer Tandogdu)<sup>2,3</sup>, Бела Кьовес (Bela Köves)<sup>4</sup>, Гернот Бонкат (Gernot Bonkat)<sup>5</sup>, Флоріан Вагенленер (Florian Wagenlehner)<sup>6</sup>

<sup>1</sup>Department of Urology, Technical University of Munich, Straubing, Germany

<sup>2</sup>Institute for Clinical Medicine, Oslo University, Oslo, Norway

<sup>3</sup>Department of Urology, University College London Hospitals, London, UK

<sup>4</sup>Department of Urology, Jahn Ferenc South Pest Teaching Hospital, Budapest, Hungary

<sup>5</sup>alta uro AG, Merian Iselin Klinik, Center of Biomechanics & Calorimetry (COB), University Basel, Basel, Switzerland

<sup>6</sup>Clinic for Urology, Pediatric Urology and Andrology, Justus-Liebig University of Giessen, Giessen, Germany

Naber et al. Clinical Phytoscience (2019) 5:40. <https://doi.org/10.1186/s40816-019-0132-0>

Інфекції сечовивідних шляхів (ІСШ) є одними з найпоширеніших проблем в урологічній практиці. Європейська асоціація урологів (EAU) ініціює поширення найновіших клінічних даних, організовуючи щорічні конгреси EAU. У рамках цього річного конгресу (EAU, Барселона, 2019 р.) були організовані різноманітні сателітні симпозиуми, що приділяють першочергову увагу специфічним питанням в області урології. «ІСШ – в якому напрямі рухатися? Нові альтернативи лікування неускладнених інфекцій сечовивідних шляхів» був одним із спонсорів симпозиумів, організованим з метою оцінки нинішнього сценарію, а також висвітлення зміни парадигми лікування гострих неускладнених інфекцій нижніх сечовивідних шляхів (нІСШ). Під час цього симпозиуму було представлено декілька пов'язаних тем. Темі охоплювали антибіотикорезистентність, включаючи оприлюднення сучасних даних Дослідження всесвітньої поширеності інфекційних захворювань в урології (дослідження GPIU). Це обговорення супроводжувалося наведенням клінічних випадків щодо впливу антибіотикорезистентності на ведення пацієнтів з ІСШ/нІСШ та варіантів лікування ІСШ/нІСШ відповідно до сучасних рекомендацій. Ключовим моментом симпозиуму була презентація найновіших даних еталонного клінічного дослідження III фази (подвійне сліпе, з подвійною імітацією, рандомізоване дослідження), що демонструють відсутність відмінності лікування фітотерапією (BNO 1045) порівняно з антибіотикотерапією (фосфоміцину трометамол (ФТ), одноразово 3 г) для лікування гострого неускладненого циститу.

**Ключові слова:** неускладнена інфекція сечовивідних шляхів – ІСШ, інфекція сечовивідних шляхів – ІСШ, Канефрон® Н, фосфоміцину трометамол, антибіотикорезистентність, шкала оцінки симптомів гострого циститу – ACSS, Глобальне дослідження поширеності інфекційних захворювань в урології – GPIU.

## UTI – quo vadis? New alternatives to treat uncomplicated urinary tract infections

Kurt G. Naber, Zafer Tandogdu, Bela Köves, Gernot Bonkat, Florian Wagenlehner

Urinary tract infections (UTI) are one of the most common problems in urology clinics. The European Association of Urology (EAU) has been pioneering in its efforts to disseminate the latest clinical findings through the organization of the annual EAU congresses. At this year's congress (EAU Barcelona 2019), various satellite symposia were organized, focusing on specific issues in the field of urology. "UTI – quo vadis? New alternatives to treat uncomplicated urinary tract infections" was one of the industry-sponsored symposia, organized with the aim of evaluating the current scenario and also throwing light on the paradigm shift in the treatment of acute, uncomplicated lower urinary tract infections (uUTI). Several interlinking topics were presented during this symposium. The topics covered antibiotic resistance, involving a presentation of the current data from the Global Prevalence Study on Infections in Urology (GPIU-study). This discussion was followed by case reports on the impact of antibiotic resistance on the management of patients with UTI/uUTI and treatment options for UTI/uUTI according to current guidelines. The highlight of the symposium was the presentation of very recent data from a gold standard phase III clinical trial (double-blind, double-dummy randomized study), demonstrating the non-inferiority of a herbal medicine (BNO 1045) versus antibiotic therapy (fosfomycin trometamol (FT), as a single dose = 3g) for the treatment of acute, uncomplicated cystitis.

**Key words:** uncomplicated urinary tract infection, urinary tract infection, Canephron® N, Fosfomycintrometamol, Antibiotic resistance, acute cystitis symptom score, global prevalence study on infections in urology.

## ИМП – в каком направлении двигаться? Новые альтернативы лечения неосложненных инфекций мочевыводящих путей

Курт Г. Набер (Kurt G. Naber), Зафер Тандогду (Zafer Tandogdu), Бела Кьовес (Bela Köves), Гернот Бонкат (Gernot Bonkat), Флоріан Вагенленер (Florian Wagenlehner)

Инфекции мочевыводящих путей (ИМП) являются одними из самых распространенных проблем в урологической практике. Европейская ассоциация урологов (EAU) иницирует распространение новейших клинических данных, организуя ежегодные конгрессы EAU. В рамках проведенного в прошлом году конгресса (EAU, Барселона, 2019) были организованы различные сателлитные симпозиумы, первоочередное внимание которых направлено на специфические вопросы в сфере урологии. «ИМП – в каком направлении двигаться? Новые альтернативы лечения неосложненных инфекций мочевыводящих путей» был одним из спонсоров симпозиумов, организованным с целью оценки нынешнего сценария и анализ изменения парадигмы лечения острых неосложненных инфекций нижних мочевыводящих путей (нИМП). Во время этого симпозиума было представлено несколько связанных тем. Темы охватывали антибиотикорезистентность, включая обнаружение современных данных Исследования всемирной распространенности инфекционных заболеваний в урологии (исследование GPIU). Это обсуждение сопровождалось анализом клинических случаев касательно влияния антибиотикорезистентности на ведение пациентов с ИМП/нИМП и вариантов лечения ИМП/нИМП в соответствии с современными рекомендациями. Ключевым моментом симпозиума была презентация новейших данных эталонного клинического исследования III фазы (двойное слепое, с двойной имитацией, рандомизированное исследование), демонстрирующие отсутствие различия лечения фитотерапией (BNO 1045) по сравнению с антибиотикотерапией (фосфоміцину трометамол (ФТ), однократно 3 г) для лечения острого неосложненного цистита.

**Ключевые слова:** неосложненная инфекция мочевыводящих путей – ИМП, инфекция мочевыводящих путей – ИМП, Канефрон® Н, фосфоміцину трометамол, антибиотикорезистентность, шкала оценки симптомов острого цистита – ACSS, Глобальное исследование распространенности инфекционных заболеваний в урологии – GPIU.

**ІСШ – в якому напрямку рухатися? Нові альтернативи лікування неускладнених інфекцій сечовивідних шляхів**

Симпозіум був організований у рамках 34-го щорічного конгресу EAU, Барселона, Іспанія, 16 березня 2019 р.

Метою цього симпозіуму був розгляд нинішнього сценарію, а також висвітлення зміни парадигми лікування гострих неускладнених інфекцій нижніх сечовивідних шляхів (НІСШ). Під час цього симпозіуму було представлено декілька пов'язаних тем. Темі охоплювали антибіотикорезистентність, включаючи сучасні дані Дослідження всесвітньої поширеності інфекційних захворювань в урології (дослідження GPIU) і клінічні випадки щодо впливу антибіотикорезистентності на ведення пацієнтів з ІСШ/НІСШ та варіанти лікування ІСШ/НІСШ відповідно до сучасних рекомендацій.

Ключовим моментом симпозіуму була презентація найновіших даних еталонного клінічного дослідження III фази (подвійне сліпе, з подвійною імітацією, рандомізоване дослідження), що демонструють відсутність відмінностей лікування фітотерапією (BNO 1045) порівняно з антибіотикотерапією триметамолом фосфоміцину (ФТ) для лікування гострого неускладненого циститу. Спікерами були: д-р Зафер Тандогду (Zafer Tandogdu) (Едінбург, Великобританія, Осло, Норвегія), д-р Бела Кьовес (Bela Köves) (Будапешт, Угорщина), проф. Гернот Бонкат (Gernot Bonkat) (Базель, Швейцарія) та проф. Флоріан Вагенленер (Florian Wagenlehner) (Гіссен, Німеччина). Очолив симпозіум проф. Курт Г. Набер (Kurt G. Naber) (Штраубінг, Німеччина).

**Резистентність до протимікробних препаратів: роль дослідження всесвітньої поширеності інфекційних захворювань в урології (GPIU) у покращенні терапевтичного ефекту**

Д-р Тандогду представив резистентність до протимікробних препаратів як глобальну клінічну проблему, особливо у випадку урологічних інфекцій.

Інфекції, пов'язані з наданням медичної допомоги (ІПМД), зокрема асоціюються з високим рівнем резистентності до протимікробних препаратів. Урогенітальні інфекції, пов'язані з наданням медичної допомоги (УІПМД), належать до найпоширеніших ІПМД з приблизною частотою 7–11,0%. Рівень загрози, зумовлений УІПМД, може бути надзвичайно серйозним для пацієнтів, особливо розглядаючи захворюваність та смертність. Кількість моніторингових досліджень, проведених у минулому сторіччі з метою накопичення достовірних даних щодо УІПМД, дуже невелика. З іншого боку, декілька провідних досліджень, таких, як дослідження EARS-Net Європейського центру з профілактики та контролю захворюваності (European Centre for Disease Prevention and Control [ECDC]), окремо не відстежують інфекції сечовивідних шляхів або урологічних пацієнтів (<https://ecdc.europa.eu/en/about-us/partnerships-and-networks/disease-and-laboratory-networks/ears-net>).

Факт перетворення резистентності до протимікробних препаратів (AMR) як загроза здоров'ю вже не є сенсацією. У 2014 р. лорд Джим О'Ніл (Lord Jim O'Neill) та його команда опублікували огляд на прохання уряду Сполученого Королівства, що називався «Резистентність до протимікробних препаратів: Подолання кризи здоров'я та благополуччя нації» (Огляд AMR, рис. 1) [2]. В огляді було зазначено, що AMR може стати причиною 10 мільйонів смертей на рік до 2050 року. Велика дискусія щодо цифри в 10 мільйонів смертей, наведеної в звіті AMR, оскільки це припущення спирається на статистичні екстраполяції без урахування реальних світових даних. Проте стало зрозуміло, що AMR стане однією з найпоширеніших причин смертності людини, якщо не вжити рішучих заходів у найближчому майбутньому [1].

З метою накопичення більш достовірних даних щодо УІПМД у 2003 р. Європейським підрозділом урологічних інфекційних захворювань (ESIU) було розпочато Дослідження

всесвітньої поширеності інфекційних захворювань в урології (GPIU) за підтримки Європейської асоціації урологів (EAU).

GPIU – це єдине багаточентрове багатонаціональне дослідження, розпочате більш ніж 15 років тому, що відстежує УІПМД серед урологічних хворих в усьому світі в рамках протоколу регулярних спостережень, яке може допомогти надати дані щодо адекватної емпіричної антибіотикотерапії серед госпіталізованих урологічних хворих відповідно до керівних рекомендацій.

Основними цілями дослідження є оцінювання урологічної практики на предмет контролю за госпітальною інфекцією та практики застосування антибіотиків, а також оцінювання частоти та обставин виникнення ІСШ і хірургічних ранових інфекцій у госпіталізованих урологічних пацієнтів, включаючи задіяні патогени та їхню протимікробну резистентність [3].

**Глобальний план дій ВООЗ**

Боротьба з антибіотикорезистентністю є найвищим пріоритетом Всесвітньої організації охорони здоров'я ВООЗ. Глобальний план дій для боротьби з AMR, включаючи антибіотикорезистентність, був затверджений на Всесвітній асамблеї ВООЗ у травні 2015 р. Глобальний план дій націлений на забезпечення профілактики та лікування інфекційних захворювань безпечними та ефективними лікарськими засобами ([who.int/news-room/fact-sheets/detail/antibiotic-resistance](http://who.int/news-room/fact-sheets/detail/antibiotic-resistance)).

«Глобальний план дій для боротьби з резистентністю до протимікробних препаратів» має 5 стратегічних цілей:

- підвищувати обізнаність та розуміння резистентності до протимікробних препаратів;
- покращувати контроль та дослідження;
- знижувати частоту виникнення інфекційних захворювань;
- оптимізувати застосування протимікробних препаратів;
- забезпечити постійні інвестиції в протидію резистентності до протимікробних препаратів.

**Чи може рятувати життя оптимізація антибіотиків?**

Частота резистентних до лікарських засобів інфекцій становить приблизно 35%, проте може залежати від географічного регіону та проведення місцевої політики щодо контролю за інфекціями. Екстраполяція різних параметрів продемонструвала майже 50% розходження за типом захворювання та застосовуваним антибіотиком. Було підраховано, що у відділеннях з прихильністю до політики контролю за інфекціями було в 1,5 рази більше доступних для застосування антибіотиків для лікування складних інфекцій через нижчі рівні резистентності. Зрештою, контрольований та скерований вибір антибіотиків покращує стан пацієнтів у 12% випадків. Отже, резистентні до антибіотиків інфекції є дедалі більшою проблемою в середовищі надання медичної допомоги, що вимагає негайних коригувальних заходів. З наявною практикою нам менш ймовірно вдасться забезпечити вибір адекватного антибіотика для лікування пацієнта, якщо не дотримуватися програм контролю за інфекціями та не застосовувати дані моніторингу. Дослідження GPIU є платформою, яка надає підтримку урологам.

**Вплив антибіотикорезистентності на ведення пацієнтів з ІСШ**

Той факт, що ВООЗ оголосила AMR однією з найбільших загроз глобальному здоров'ю, ілюструє масштаб AMR та її вплив на людство ([who.int/news-room/fact-sheets/detail/antibiotic-resistance](http://who.int/news-room/fact-sheets/detail/antibiotic-resistance)). Проблема AMR також впливає на лікування пацієнтів з ІСШ: частота ІСШ, викликаних грамнегативними бактеріями, резистентними до фторхінолонів, і мультирезистентними (MR) мікроорганізмами, постійно зростає. Зрештою з'являється все більша кількість терапевтичних невдач, навіть в емпіричному лікуванні позалікарня-

них ІСШ. Це призводить до виникнення діагностичних завдань, які стають усе більш і більш значущими в світі МР інфекцій. Як нам слід лікувати гострий епізод інфекції нижніх відділів сечовивідних шляхів, якщо її викликають МР бактерії, а карбапенеми є єдиними ефективними антибіотиками? Чи є в нас якісь альтернативи? Який підхід є найкращим для пацієнта з рецидивуючою безсимптомною бактеріурією, спричиненою патогеном, який продукує бета-лактамазу розширеного спектра (БЛРС)?

**Клінічний випадок: звичайний випадок рецидивуючого циститу**

Дуже цікавий клінічний випадок, представлений проф. Кьовес під час симпозиуму, включав типовий випадок у 26-річної жінки з рецидивуючою ІСШ з початку її статевого життя. Вона страждала на 3–6 епізодів щорічно, а загалом була здоровою. Жінка лікувалася у лікаря загальної практики, уролога та гінеколога, які зазвичай рекомендують терапію різними класами антибіотиків, а саме: хінолонами, пеніцилінами та цефалоспоринами. Що цікаво, належна профілактика ніколи не розглядалася для цієї пацієнтки.

Звичайно, це суперечило керівним настановам EAU, в яких наполегливо рекомендується не лікувати неускладнений цистит амінопеніцилінами, цефалоспоринами та фторхінолонами.

Варіантами лікування, які можливо розглянути в таких випадках, є або застосування передусім антибіотиків старших поколінь, як рекомендовано в рамках рекомендацій EAU, або лікування не антибіотиками. Звичайно, терапія не антибіотиками повинна спиратися на достатні докази, що демонструють її не меншу ефективність у забезпеченні полегшення симптомів, ніж антибіотиками, зазначеними у рекомендації EAU щодо лікування неускладненого циститу. Рекомендованим підходом для такого терапевтичного режиму може бути застосування фітотерапевтичного препарату, що підтримується адекватним рівнем доказовості, тобто комбінації кореня любистку, трави золототисячнику та листя розмарину (BNO 1045) [4].

До стратегій профілактики, які також можуть сприяти зниженню кількості епізодів, як продемонстровано в цьому клінічному спостереженні, належали:

- a) підвищення вживання рідини;
- b) імуноактивна профілактика;

- c) відновлення вагінальної мікрофлори;
- d) уникнення різних факторів ризику;
- e) самолікування без застосування антибіотиків.

Результати, наведені в цьому клінічному випадку, засвідчили, що заходи дозволили досягнути зниження кількості епізодів лише до 2–3 на рік. Незважаючи на обмеження бути дослідженням клінічного випадку, результати чітко продемонстрували, що належне лікування епізодів рецидивуючої ІСШ обов'язкове, щоб уникнути МР. Лікування гострого циститу, спричиненого БЛРС-продукуючими бактеріями, із застосуванням терапевтичних підходів відповідно до рекомендацій або шляхом застосування доказового симптоматичного лікування без антибіотиків є підходом, що заслуговує на довіру.

**Чи можемо ми змінити нашу практику лікування гострого неускладненого циститу?**

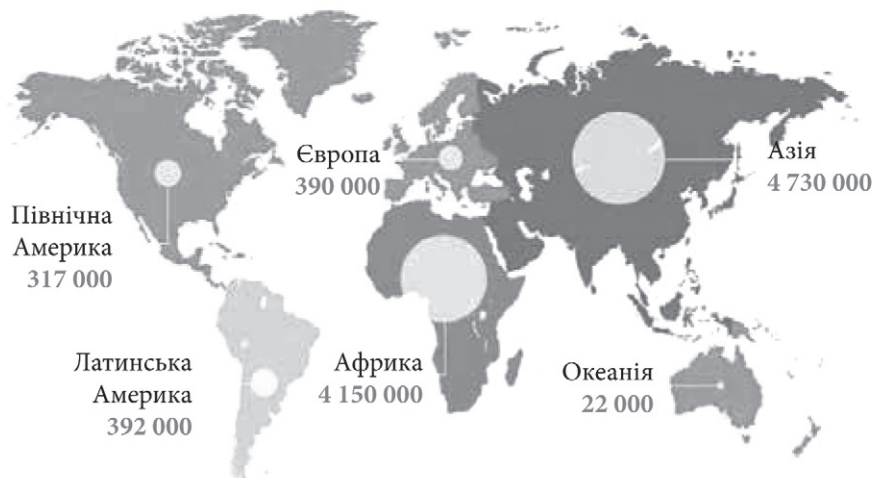
В усьому світі ІСШ є одним із найчастіших показань для призначення антибіотиків [5]. Через рідкісність ускладнень неускладнені інфекції нижніх відділів сечовивідних шляхів вважаються доброякісними та самовиліковними з основною метою – досягнення швидкого полегшення симптомів. Симптоми надокучливі, а отже, потенційно докорінно порушують щоденну активність і знижують якість життя [6]. Типові симптоми, що вказують на гострий цистит, можуть проявлятися частим сечовипусканням, імперативними позивами до сечовипускання, печучим болем при сечовипусканні, відчуттям неповного випорожнення сечового міхура після сечовипускання, болем у нижніх відділах живота та видимою кров'ю в сечі [7].

За останні десять років деякі загальноприйняті концепції в галузі урології почали ставитися під сумнів.

Наприклад, достатньо шкідливий вплив лікування безсимптомної бактеріурії (ББУ) у здорових невагітних жінок, які не проходять селективні урологічні процедури [8], зараз прийнятий та відображений у рекомендаціях [9]. Тим паче, середовище сечового міхура більше не вважається стерильним [10, 11].

Останні дані також зазначають, що лікування без застосування протимікробних препаратів може бути привабливим варіантом лікування та забезпечує альтернативу використанню антибіотика як терапію першої лінії [4]. Проте залишається питання, чому нам необхідно замінювати антибіотикотерапію? Чи матиме пацієнт будь-які ризики від альтернативи? І які варіанти терапії без застосування протимікробних препаратів можна розглядати для гострого циститу?

**Смертельні випадки, пов'язані з резистентністю до протимікробних препаратів щороку до 2050 р.**



**Рисунок. Щорічна кількість смертельних випадків, пов'язаних з AMR до 2050 р. [1]**

Без сумніву, належна антибіотикотерапія має місце в лікуванні ІСШ. На жаль, лікування також призводить до антибіотикорезистентності уропатогенів та бактерій-коменсалів. Крім того, надмірне та неправильне застосування гальмує ефективність антибіотиків при загрозливих для життя станах, таких, як уросепсис. Небажані впливи застосування антибіотиків на мікробіом кишечника та вагінальну флору широко визнаються [12].

Зрештою, триває пошук методів для досягнення якісного контролю симптомів гострого неускладненого циститу, одночасно скорочуючи застосування антибіотиків. Хворі жінки стають все більш обізнаними щодо проблем, пов'язаних із надмірним та неправильним застосуванням антибіотиків, а отже, мають більше бажання відтермінувати або навіть уникати антибіотикотерапії при гострому циститі. В. J. Knottnerus et al. [13] повідомляли, що більше ніж третина жінок із симптомами ІСШ мали бажання відкласти антибіотикотерапію, якщо їх просив про це сімейний лікар. Крім того, більшість із цих жінок повідомляли про спонтанне покращення симптомів через один тиждень.

Проф. Вагенленер продемонстрував чотири порівняльні дослідження, які свідчать, що стартова терапія нестероїдним протизапальним препаратом (НПЗП) може зменшувати застосування антибіотиків у жінок з неускладненою ІСШ (табл. 1) [14–17]. Ігноруючи пілотне дослідження з невеликим розміром вибірки, що порівнювало ібупрофен 400 мг 3 рази на день протягом 3 днів з ципрофлоксацином 250 мг 2 рази на день протягом 3 днів [15], у трьох більших дослідженнях ібупрофен у дозі 400 мг або 600 мг 3 рази на день протягом 3 днів, порівнюючи з фосфоміцину трометамолом (3 г фосфоміцину) одноразово або з півмецилінамом 200 мг 3 рази на день протягом 3 днів, відповідно, НПЗП показали гірші результати, ніж ті, що досягалися застосуванням антибіотиків [14, 16]. Це було справедливо і для порівняння диклофенаку 75 мг 2 рази на день з норфлоксацином 400 мг 2 рази на день протягом 3 днів [17]. Проте в усіх трьох дослідженнях спостерігалось помітне зниження застосування антибіотиків. Проте найбільше зниження застосування антибіотиків спостерігалось для мультимодальної фітотерапевтичної комбінації трьох рослин (BNO 1045) з полегшенням симптомів, співставним у групах фітотерапії та антибіотиків [4].

У чотирьох більших дослідженнях у групі лікування без антибіотиків у 5–7 випадках розвивався пієлонефрит, на відміну від 0–1 випадку при антибіотикотерапії [4, 14, 16, 17].

#### **Попередження з минулого: слід практикувати обачне застосування антибіотиків при ІСШ**

Проф. Бонкат, приватний лектор в Університеті Базеля та голова Європейської комісії протоколів для урологічних інфекцій, представив варіанти лікування ІСШ/ніСШ відповідно до теперішніх Європейських міжнародних (та національних) протоколів. Неускладнений цистит спостерігається лише у невагітних жінок без відомих значущих анатомічних або функціональних відхилень сечовидільної системи або супутніх патологій [9].

У рамках цієї конкретної дискусії висвітлювалися минулі попередження. Винахідник пеніциліну Александр Флемінг скоро зрозумів не лише наскільки корисними є препарати, що мають антибактеріальний ефект, але й наскільки небезпечним може бути майбутнє без них, враховуючи що його цитату «У цьому разі людина, яка бездумно грає з лікуванням пеніциліном, морально відповідальна за смерть людини, що помирає від пеніцилінорезистентної інфекції. Я сподіваюся, біду можна попередити» [18]. З нашої сучасної точки зору, Александр Флемінг передбачав проблеми, пов'язані з мультирезистентними мікроорганізмами (МРМО), резистентними шонайменше до одного класу протимікробних препаратів. Друга проблема по-

лягає в тому, що все більше й більше великих фармацевтичних компаній оголошують відмову від досліджень антибіотиків (<https://www.busi-nessinsider.de/major-pharmaceutical-companies-drop-ping-antibiotic-projects-superbugs-2018-7?r=US&IR=T>). Насправді, асортимент антибіотиків достатньо вузький, з малою кількістю або без новітніх та інноваційних нових антибіотиків, а також антибіотиків для лікування захворювань, що найчастіше спричинюють антибіотикорезистентні бактерії, такі, як ІСШ ([reactgroup.org/news-and-views/news-and-opinions/year-2018/whats-cooking-in-the-antibiotic-pipeline/](http://reactgroup.org/news-and-views/news-and-opinions/year-2018/whats-cooking-in-the-antibiotic-pipeline/)).

#### **Клінічно доведені альтернативи антибіотикам для лікування ніСШ**

Проф. Вагенленер повідомив про нещодавно опубліковане дослідження ефективності, яке порівнювало комбінацію трав BNO 1045 (Канефрон® Н таблетки) та одноразове вживання фосфоміцину (у вигляді фосфоміцину трометамолу – ФТ) серед жінок із гострими неускладненими інфекціями нижніх відділів сечовидільних шляхів. BNO 1045 (активна субстанція препарату Канефрон® Н) – це таблетка з оболонкою, що містить порошок трави золототисячника (*Centaurei herba*) 18 мг, корінь лобиску (*Levistici radix*) 18 мг та листя розмарину (*Rosmarini folium*) 18 мг. Рандомізоване подвійне сліпе багатонаціональне дослідження III фази серед 659 жінок із гострими неускладненими інфекціями нижніх сечовидільних шляхів (AUC) засвідчило, що фітофармацевтичний препарат BNO 1045 має не меншу ефективність, ніж антибіотикотерапія шляхом одноразового вживання фосфоміцину трометамолу (ФТ) щодо терапевтичного ефекту та зниження симптомів. Фітоекстракт з його багатоспрямованою активністю представляє варіант симптоматичного лікування.

Протизапальний [19], знеболювальний [20], спазмолітичний [21] та антиадгезивний ефекти [19] були продемонстровані в різноманітних доклінічних дослідженнях *in vivo* та *in vitro* цим спеціальним екстрактом BNO 1045.

Зрештою перенесення цих фармакологічних ефектів до клінічних переваг висвітлене у даному рандомізованому, контрольованому, подвійному сліпому, з подвійною імітацією, багаточетовому, багатонаціональному дослідженні III фази, що включало 659 жінок віком 18–70 років із типовими симптомами вперше діагностованого гострого неускладненого циститу [4]. Пацієнти в групі BNO 1045 одержували протягом 7 днів 2 таблетки BNO 1045 3 рази на день плюс одноразово ФТ-плацебо, а пацієнти в групі ФТ одноразово одержували ФТ плюс 7 днів BNO 1045-плацебо (= дизайн дослідження з подвійною імітацією). Після періоду лікування був 30-денний період спостереження. Первинною кінцевою точкою була не менша ефективність BNO 1045 проти ФТ відносно необхідності в додатковій антибіотикотерапії протягом періоду дослідження (дні 1–38).

83,5% пацієнтів у групі BNO 1045 та 89,8% пацієнтів у групі ФТ не потребували додаткової антибіотикотерапії. Отже, комбінація трьох рослин була статистично не менш ефективною, ніж антибіотик ФТ у лікуванні гострого неускладненого циститу щодо первинної кінцевої точки ( $\Delta = -6,3\%$ , нижня межа довірчого інтервалу:  $-11,99\%$ ;  $p = 0,0014$ ). Зникнення симптомів (вимірювалося із застосуванням «шкали симптомів гострого циститу», ACSS [22] як сумарна оцінка для «типичних» симптомів) було співставним в обох групах протягом дослідження. Фітотерапія добре переносилася.

Отже, BNO 1045 є доведеною ефективною заміною антибіотикам для лікування гострого неускладненого циститу у жінок і допомагає значно скоротити амбулаторне застосування антибіотиків. Це надзвичайно важливо в контексті стратегії раціонального використання антибіотиків та для уникнення небезпеки антибіотикорезистентності ([who.int/news-room/fact-sheets/de-tail/antibiotic-resistance](http://who.int/news-room/fact-sheets/de-tail/antibiotic-resistance)).

## АКТУАЛЬНІ ТЕМИ

### Огляд клінічних досліджень з варіантами симптоматичної терапії (комбінована фітотерапія та НПЗП) порівняно з антибіотикотерапією при неускладнених інфекціях нижніх відділів сечовивідних шляхів

Препарат	Автор				
	Wagenlehner et al., 2018 [4]	Gágyor et al., 2015 [14]	Bleidorn et al., 2010 [15]	Vik et al., 2018 [16]	Kronenberg et al., 2017 [17]
Препарат	BNO 1045 проти фосфоміцину (ФТ)	Ібупрофен проти фосфоміцину	Ібупрофен проти ципрофлоксацину	Ібупрофен проти півмецилінаму	Диклофенак проти норфлоксацину
Дизайн дослідження <sup>a</sup>	Подвійне сліпе, контрольоване, з подвійною імітацією, в паралельних групах, рандомізоване, багатодцентрове, багатонаціональне III фази	Подвійне сліпе, рандомізоване, багатодцентрове дослідження порівняльної ефективності з двома паралельними групами лікування активним препаратом	Подвійне сліпе, рандомізоване, контрольоване дослідження еквівалентності	Подвійне сліпе, рандомізоване, багатодцентрове дослідження меншої ефективності в паралельних групах	Подвійне сліпе, рандомізоване, контрольоване дослідження меншої ефективності
Критерії включення <sup>b</sup>	Сумарна оцінка трьох основних симптомів ІСШ (дизурія, полакіурія та імперативні позиви до сечовипускання), визначена за типовою шкалою ACSS, в День 1 $\geq 6$ , лейкоцитурія в День 1, підтверджена позитивним результатом аналізу з тест-смужками	Дизурія та/або часте/імперативне болюче сечовипускання, з/без болю в нижній частині живота	Щонайменше один з основних симптомів ІСШ, дизурія та частота	Дизурія в поєднанні або з підвищенням частоти сечовипускання, або імперативних покликів до сечовипускання, або обох, з/без видимої гематурії	Один або більше симптомів гострої нижньої ІСШ (дизурія, часте сечовипускання, макрогематурія, каламутність або неприємний запах сечі) або діагностований власноруч симптомний цистит у поєднанні з позитивним результатом аналізу сечі з тест-смужками на нітрити та/або лейкоцити
Критерії виключення <sup>b</sup>	Рецидивуюча інфекція сечовивідних шляхів в анамнезі	ІСШ протягом минулих 2 тиж	ІСШ протягом останніх 2 тиж	Симптоми ІСШ протягом останніх 4 тиж	Рецидивуюча ІСШ (>3 епізоди за останні 12 міс)
Вік	18–70	18–65	18–85	18–60	18–70
Кількість пацієнтів	n=325 (BNO 1045), n=334 (ФТ)	n=241 (ібупрофен), n=243 (ФТ)	n=40 (ібупрофен), n=39 (ципрофлоксацин)	n=194 (ібупрофен), n=189 (півмецилінам)	n=133 (диклофенак), n=120 (норфлоксацин)
Розташування	Багатонаціональне	Німеччина	Німеччина	Багатонаціональне	Швейцарія
Тривалість, днів	1–38	0–28	0–28	0–28	0–30
Дозування та тривалість вживання	BNO 1045, 7 днів, 2 таблетки 3 рази на день, фосфоміцину трометамол (ФТ), одноразово в День 1 (3 г)	Ібупрофен, 3 дні, 1 таблетка (400 мг) 3 рази на день, фосфоміцину трометамол (ФТ), одноразово у День 1 (3 г)	Ібупрофен, 3 дні, 1 таблетка (400 мг) 3 рази на день, ципрофлоксацин, 3 дні, 1 таблетка (250 мг) 2 рази на день	Ібупрофен, 3 дні, 1 таблетка (600 мг) 3 рази на день, півмецилінам, 3 дні, 1 таблетка (200 мг) 3 рази на день	Диклофенак, 3 дні, 1 таблетка (75 мг) 2 рази на день, норфлоксацин, 3 дні, 1 таблетка (400 мг) 2 рази на день
Парацетамол	Дозволяється	Не повідомляється	Не повідомляється	На розсуд пацієнта. Існує вірогідність, що вживання парацетамолу може маскувати посилення симптомів інфекцій верхніх відділів сечовивідних шляхів	Не повідомляється
Візити/дзвінки* (дні)	1, 4*, 8, 38	1*, 3*, 5*, 7*, 28	0, 4, 7, 28	?	30*
Шкала симптомів	Опитувальник ACSS: Середні сумарні оцінки за типовою шкалою ACSS між днями 1 та 38. Типові симптоми (n=6) нижньої ІСШ (ACSS-типові), де 0 – відсутні симптоми, 1 – легкого ступеня, 2 – середнього ступеня та 3 – тяжкі симптоми	Дизурія, часте/імперативне болюче сечовипускання та біль у нижній частині живота, кожен за п'ятибальною шкалою від 0 до 4	Інтенсивність основних симптомів – дизурії, частого сечовипускання, болю в нижній частині живота – фіксувалася з оцінкою кожного симптому від 0 (відсутній) до 4 (дуже виражений) балів	Щоденник пацієнта для запису щоденних симптомів (щоденник був розроблений на основі раніше затвердженої редакції)	Опитувальник для самостійного заповнення, що застосовується для встановлення тяжкості симптомів, був розроблений на основі опитувальників, описаних Clayton et al. та Little et al. Жінки оцінювали тяжкість п'яти симптомів ІСШ (дизурія, часте сечовипускання, імперативні позиви до сечовипускання, біль у животі при сечовиділенні, біль або болючість у нижній частині живота чи в попереку) щоденно з Дня 0 до Дня 10 у щоденнику та в День 30 під час бесіди по телефону за шкалою Likert від 0 до 6 балів, з сумарним балом в діапазоні від 0 до 30 балів
Первинна(i) кінцева(i) точка(и)	Додаткове вживання антибіотиків між днями 1–38	Загальна кількість курсів антибіотиків у дні 0–28, тяжкість симптомів у дні 0–7	Зникнення симптомів у День 4	Частина пацієнтів, які вважали себе вилікованими до дня 4, на основі оцінки за щоденником пацієнта	Зникнення симптомів на День 3 (72 год після рандомізації та 12 год після вживання останньої дози досліджуваного препарату)
Вторинні кінцеві точки <sup>b</sup>	Оцінки за опитувальником ACSS у дні 4, 8 та 38	Кількість небажаних явищ	Комплексна непереносимість симптомів у дні 4 і 7 (на основі сумарної оцінки усіх симптомів), зникнення симптому в День 7 та частота рецидивів	Частина пацієнтів, які потребують вторинного лікування антибіотиками, та випадки пієлонефриту	Застосування будь-якого антибіотика (включаючи норфлоксацин та фосфоміцин як досліджувані препарати) до дня 30 (ІТТ)
Статистичні дані	Межа не меншої ефективності (-15%)	Більша ефективність за першою та не менша ефективність (125%) за другою співпервинною кінцевою точкою	Груба оцінка еквівалентності ібупрофену та ципрофлоксацину для зникнення симптомів нІСШ		Межа не меншої ефективності (-15%)

	Автор				
	Wagenlehner et al., 2018 [4]	Gágyor et al., 2015 [14]	Bleidorn et al., 2010 [15]	Vik et al., 2018 [16]	Kronenberg et al., 2017 [17]
Основний результат	Зниження при лікуванні антибіотиком на 85%. Продемонстрована не менша ефективність. Клінічна користь від зникнення основних АССС-типових симптомів спостерігалася після 3 днів лікування. Більше випадків пієлонефриту в групі, що не лікувалися антибіотиками	Фосфоміцин: 243 досліджуваний антибіотик + 34 додатково для ІСШ. Ібупрофен: 81 додатково для ІСШ --> Зниження при лікуванні антибіотиком на 67%. Сумарний бал комплексної непереносимості симптомів знизився в обох групах (День 0: 6 --> День 7: <1) --> межа не меншої ефективності перевищила 125%. Вища комплексна непереносимість симптомів. Більше випадків пієлонефриту в групі пацієнтів, які не лікувалися антибіотиками	Припущення про меншу ефективність підтверджується, проте існує необхідність підтвердження шляхом проведення подальших досліджень	Ібупрофен був менш ефективним, ніж півмецилінам для лікування нІСШ, зменшення застосування антибіотиків відбулося за рахунок більшої комплексної непереносимості симптомів, довшої тривалості симптомів та більшої кількості ускладнень	Диклофенак менш ефективний, ніж норфлоксацин для симптоматичного лікування ІСШ та ймовірно асоціюється з підвищенням ризиком виникнення пієлонефриту
Симптоми	Зменшення симптомів співставне в обох групах (статистична значущість на користь фосфоміцину в День 4)	Симптоми тривали в День 1 довше в групі ібупрофену. День 4: 56% без симптомів у групі фосфоміцину проти 39% у групі ібупрофену	Стосовно зникнення симптомів: 58,3% у пацієнтів групи ібупрофену та 51,5% групи ципрофлоксацину повністю зникли симптоми у День 4 (різниця не значуща). У День 7 частина пацієнтів без симптомів ще зросла в обох групах, без значущої різниці між групами. Розвиток сумарних оцінок симптомів: відносно Дня 4, відмінність за сумарними оцінками становила – 0,33 бали (95% ДІ (-1,13; +0,47)) у рамках PR-аналізу (первинного аналізу). Відповідний аналіз ІТТ продемонстрував відмінність у 0,50 (95% ДІ: (-1,31; +0,31)). Стосовно загального погіршення, не було значущих відмінностей між групами ібупрофену та ципрофлоксацину. Не було значущої різниці між групами за розвитком дизурії	Пацієнти в групі півмецилінаму загалом швидше відчували себе викуваними, ніж пацієнти в групі ібупрофену. Середня тривалість симптомів становила 6 днів у групі ібупрофену та 3 дні в групі півмецилінаму	Середній час до зникнення симптомів становив 4 дні в групі диклофенаку, порівнюючи з 2 днями в групі норфлоксацину
Безпека	5 випадків пієлонефриту (ВІЧО 1045) проти 1 випадку (фосфоміцин)	5 випадків пієлонефриту (ібупрофен) проти 1 випадку (фосфоміцин) Один випадок шлунково-кишкової кровотечі в групі ібупрофену	58 несерйозних небажаних явищ (32 ібупрофен, 26 ципрофлоксацин)	7 СНЯ (серйозних небажаних явищ) протягом дослідження, 1 – у групі півмецилінаму та 6 – у групі ібупрофену. У 5 пацієнтів розвинулася ІСШ з лихоманкою, у 7 пацієнтів – пієлонефрит, усі спочатку лікувалися ібупрофеном	6 випадків пієлонефриту (диклофенак) проти 0 випадків (норфлоксацин)
Рецидивування	Частота АБ терапії була співставною для різних причин додаткового прийому АБ під час клінічного дослідження (персистування або погіршення симптомів: ВІЧО 1045: 66,0% і ФТ: 67,7%; рецидивуючі симптоми: ВІЧО 1045: 23,4% і ФТ: 25,8%; відсутні повідомлення про симптоми: ВІЧО 1045: 10,6% і ФТ: 6,5%)	Співставно для обох груп, проте значно більше рецидивів після 14 днів у групі ФТ (11% проти 6%)	Неочікувано висока кількість пацієнтів, у яких знову виникають персистуючі/рецидивуючі симптоми під час звичання ципрофлоксацину (18%), може свідчити про те, що у випадку антибіотикотерапії знадобиться декілька днів, щоб симптоми зникли, факт, який міг занепокоїти пацієнтів, що брали участь у дослідженні і не знали, який препарат вони приймають	Порівнюючи підгрупу з рецидивуючими ІСШ (тобто 3 або більше епізодів ІСШ за останні 12 міс) з підгрупою з 0±2 епізодами ІСШ за останні 12 міс, найвища комплексна непереносимість симптомів за 6 днів спостерігалася серед пацієнтів із рецидивуючою ІСШ, які лікувалися ібупрофеном. Різниця за комплексною непереносимістю симптомів між групами лікування була вищою для пацієнтів із рецидивуючими ІСШ, але значущою в обох підгрупах.	Рецидивуюча ІСШ: 4% для диклофенаку проти 3% для норфлоксацину. Рецидивуюча ІСШ визначалася як додаткові візити після дня 14 внаслідок рецидиву симптомів ІСШ після їхнього зникнення до дня 10, а лікар вирішив проводити антибіотикотерапію
Обмеження	Дані мікробіологічного дослідження (проте не обов'язково для нІСШ)	Критерії включення орієнтувалися на пацієнтів із менш тяжкими симптомами → результати справедливі ймовірно лише для пацієнтів із симптомами легкого-середнього ступеня, а не для всіх випадків нІСШ. Ані шкала симптомів, ані вимірювання площі під кривою не були валідовані → достовірність для задіяних пацієнтів формально не була доведена	Невеликий розмір вибірки, пілотне дослідження	Високі дози ібупрофену, низькі дози півмецилінаму	Антибіотик резерву (фосфоміцин) слід приймати на розсуд пацієнта після Дня 3. Зникнення симптому ≠ повній відсутності симптомів
Висновок	Дослідження може дати інформацію про стратегії лікування та стимулювати ширше застосування альтернатив антибіотикам, таких, як ВІЧО 1045 для лікування нижніх нІСШ у рутинній клінічній практиці	Не досягається не менша ефективність, відсутня загальна рекомендація «першого підходу щодо застосування ібупрофену»	Результати підтверджують припущення про не меншу ефективність, проте необхідно проводити подальші дослідження або адекватно підкріплене дослідження	Допоки ми не можемо виявити жінок, що потребують антибіотикотерапії для попередження розвитку ускладнень, ібупрофен сам по собі не може бути рекомендований жінкам із нІСШ	Дослідження не змогло виявити не меншу ефективність НПЗГ, порівнюючи з антибіотиками для контролю симптомів. Симптоматичне лікування інфекцій нижніх відділів сечовидної системи продовжує тривалість симптомів та ймовірно асоціюється з підвищенням ризиком виникнення пієлонефриту

Примітки: <sup>a</sup> – як повідомляється в публікаціях; <sup>b</sup> – неповний список.

**ВИСНОВКИ**

Як одні з найпоширеніших бактеріальних інфекцій ІСШ мають не лише значне індивідуальне, але й соціально-економічне значення, особливо часто їх діагностують у жінок. Насамперед рекомендується проведення антибіотикотерапії, хоча вона пов'язана з розвитком резистентності та нанесенням шкоди природній мікробіоті. Критичний перегляд застосування антибіотиків та інтенсивний пошук альтернатив, що також відповідає бажанням багатьох жінок, привели до роздумів щодо проведення виключно симптоматичної терапії гострих неускладнених інфекцій нижніх відділів сечовивідних шляхів. Останні дослідження з НПЗП продемонстрували значне зниження за-

стосування антибіотиків для симптоматичного стартового лікування, проте з вищою частотою виникнення симптомів.

Нове клінічне дослідження показало, що спеціальний екстракт з трьох рослин (розмарину, золототисячнику та любистку) має не меншу терапевтичну ефективність, ніж фосфоміцин. Крім того, зниження симптомів, відображене затвердженою шкалою, було на співставному рівні. Це дослідження може стимулювати більш широке застосування доказових альтернатив антибіотикотерапії для лікування неускладнених інфекцій нижніх відділів сечовивідних шляхів у рутинній клінічній практиці, зменшуючи поширення застосування антибіотиків.

**Acknowledgements**

Bionorica SE, Neumarkt, Germany for their organization of the symposium.

**Authors' contributions**

KGN had the lead in writing the manuscript. All authors read and approved the final manuscript.

**Funding**

The organization of the satellite symposium 'UTI quo vadis? New alternatives to treat uncomplicated urinary tract infections' was funded by Bionorica SE.

**Availability of data and materials**

The video recording of the symposium is available upon request from the EAU symposium organizers.

**Ethics approval and consent to participate**

Not applicable; this is a review article.

**Consent for publication**

Not applicable; this is a review article.

**Competing interests**

KGN reports personal fees from Adamed, Apogepha, Aristo, Biomerieux, Bionorica SE, Daiichi Sankyo, Enteris Biopharma, Eumedica, GlaxoSmithKline, Gruenthal Mexico, Helperby Therapeutics, Hermes, Medice, Meiji Seika Pharma, MerLion, MSD Sharp & Dohme, OM Pharma and Vifor, Paratek, Roche, Rosen Pharma, and Zambon.  
 ZT reports personal fees from Bionorica SE.  
 BK reports personal fees from Vifor Pharma, Bionorica, IBSA and Ferring.  
 GB reports personal fees from Bionorica SE, Jansen, Lilly, GlaxoSmithKline, OM Pharma and Vifor.  
 FW reports grants from Deutsche Forschungsgemeinschaft and Deutsches Zentrum für Infektionsforschung, personal fees from Achaogen, Astellas, Bionorica, MSD, Leo-Pharma, Medpace, Merlion, Vifor, Paratek, Rempex, Rosen Pharma, VenatoRx, AstraZeneca, and Janssen, and other forms of financial support from Enteris BioPharm, Helperby, and Shionogi.

**СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ**

1. Antimicrobial Resistance: tackling a crisis for the health and wealth of nations. The review on antimicrobial resistance chaired by Jim O'Neill. 2014.
2. de Kraker, Marlieke EA, Stewardson AJ, Harbarth S. Will 10 million people die a year due to antimicrobial resistance by 2050? *PLoS Med.* 2016;13(11): e1002184.
3. Wagenlehner F, et al. The global prevalence of infections in urology (GPU) study: a worldwide surveillance study in urology patients. *Eur Urol Focus.* 2016;2(4):345–7 [gpiu.esiu.org/](http://gpiu.esiu.org/).
4. Wagenlehner FM, et al. Non-antibiotic herbal therapy (BNO 1045) versus antibiotic therapy (Fosfomycin Trometamol) for the treatment of acute lower uncomplicated urinary tract infections in women: a double-blind, parallel-group, randomized, multicentre, non-inferiority phase III trial. *Urol Int.* 2018;101(3):327–36.
5. Beahm NP, Nicolle LE, Burse A, Smyth DJ, Tsuyuki RT. The assessment and management of urinary tract infections in adults: guidelines for pharmacists. *Can Pharm J (Ott).* 2017;150(5):298–305. <https://doi.org/10.1177/1715163517723036> Published 2017 Jul 31.
6. Ernst EJ, Ernst ME, Hoehns JD, Bergus GR. Women's quality of life is decreased by acute cystitis and antibiotic adverse effects associated with treatment. *Health Qual Life Outcomes.* 2005;3:45. <https://doi.org/10.1186/1477-7525-3-45> Published 2005 Jul 27.
7. Aldjanov JF, Abdulfattaev UA, Makhsudov SA, Pilatz A, Akilov FA, Naber KG, Wagenlehner FM. New self-reporting questionnaire to assess urinary tract infections and differential diagnosis: acute cystitis symptom score. *Urol Int.* 2014;92:230–6. <https://doi.org/10.1159/000356177>.
8. Nicolle LE. The paradigm shift to non-treatment of asymptomatic bacteriuria. *Pathogens.* 2016;5(2):38. <https://doi.org/10.3390/pathogens5020038> Published 2016 Apr 19.
9. European Association of Urology. EAU guidelines on urological infections. 2019. [uroweb.org/guideline/urological-infections](http://uroweb.org/guideline/urological-infections)
10. Thomas-White K, Brady M, Wolfe AJ, Mueller ER. The bladder is not sterile: history and current discoveries on the urinary microbiome. *Curr Bladder*
11. Kogan MI, Naboka YL, Ibishev KS, Gudima IA, Naber KG. Human urine is not sterile – shift of paradigm. *Urol Int.* 2015;94(4):445–52.
12. Foxman B. The epidemiology of urinary tract infection. *Nat Rev Urol.* 2010 Dec;7(12):653–60.
13. Knottnerus BJ, Geerlings SE, Moll van Charante EP, ter Riet G. Women with symptoms of uncomplicated urinary tract infection are often willing to delay antibiotic treatment: a prospective cohort study. *BMC Fam Pract.* 2013;14:71. Published 2013 May 31. <https://doi.org/10.1186/1471-2296-14-71>.
14. Ildikó G, Jutta B, Kochen Michael M, Guido S, Karl W, Eva H-P, et al. Ibuprofen versus fosfomycin for uncomplicated urinary tract infection in women: randomised controlled trial. *BMJ.* 2015;351:h6544.
15. Bleidorn J, Gágyor I, Kochen MM, Wegscheider K, Hummers-Pradier E. Symptomatic treatment (ibuprofen) or antibiotics (ciprofloxacin) for uncomplicated urinary tract infection? – results of a randomized controlled pilot trial. *BMC Med.* 2010;8:30-7. <https://doi.org/10.1186/1741-7015-8-30>.
16. Vik I, Bollestad M, Grude N, Brønheim A, Damsgaard E, Neumark T, et al. Ibuprofen versus pivmecillinam for uncomplicated urinary tract infection in women. A double-blind, randomized non-inferiority trial. *PLoS Med.* 2018; 15(5):e1002569 <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1002569>.
17. Kronenberg, et al. Symptomatic treatment of uncomplicated lower urinary tract infections in the ambulatory setting: randomised, double blind trial. *BMJ.* 2017;359:j4784 <https://doi.org/10.1136/bmj.j4784>.
18. Fleming A. Penicillin's finder assays its future. *New York Times.* 1945;26:21.
19. Künstle G et al.. Efficacy of Canephron N against bacterial adhesion, inflammation and bladder hyperactivity. European Association of Urology Congress, Milan 2013, Congress poster 671.2013.
20. Nausch B et al.. Canephron N reduced nociception in experimental cystitis and inhibited the pain-related targets NK1 receptor and ASIC1a. Internationale Tagung Phytotherapie 2014, Winterthur, Schweiz, 18.-21. Juni 2014. Congress poster. 2014.
21. Brenneis C et al.. Spasmolytic activity of Canephron N on the contractility of isolated urinary bladder. International Congress of Ethnopharmacology, Graz, Austria, Congress poster. 2012.
22. Aldjanov JF, et al. The acute cystitis symptom score for patient-reported outcome assessment. *Urol Int.* 2016;97(4):402–9.