

Фітотерапія (препарат BNO 1045) при гострій неускладненій інфекції нижніх сечовивідних шляхів у жінок нормалізує місцеві реакції організму

Деніел С. К. Батлер¹, Флоріан Вагенлехнер², Мартіна Хеллер³, Дімітрі Абрамов-Соммаріва³, Хуберт Штайндль³, Курт Г. Набер⁴

¹Department of Microbiology and Immunology, Stanford University, Stanford, CA, USA

²Clinic of Urology, Pediatric Urology and Andrology, Justus-Liebig University, Giessen, Germany

³Bionorica SE, Neumarkt, Germany

⁴Technical University of Munich, Munich, Germany

Urol Int. 2023;107(8):778-784. doi:10.1159/000531206 (Скорочений переклад)

Гострі неускладнені інфекції нижніх сечовивідних шляхів (нІСШ) виникають у багатьох жінок. Підвищення антимікробної резистентності створило нагальну потребу в нових лікарських засобах. Раніше вже було продемонстровано, що фітотерапевтичний препарат BNO 1045 (Канефрон® Н [Canephron® N]) не поступається в ефективності стандартним протимікробним препаратам. Представлений субаналіз рандомізованого подвійного сліпого контрольованого клінічного дослідження фази III щодо оцінки не меншої ефективності BNO 1045 порівняно з фосфоміцином у лікуванні нІСШ, мав на меті визначити, як змінюються рівні цитокінів у сечі при застосуванні цих двох препаратів. **Методи.** У попередньо встановленій підгрупі жінок із діагнозом нІСШ (18–70 років), які приймали BNO 1045 (n=58) або фосфоміцин (n=69), визначали вміст ІЛ-6 та ІЛ-8 у сечі, оцінюючи відношення аналіту до креатиніну. **Результати.** Що стосується зниження рівнів ІЛ-6 та ІЛ-8 у сечі, BNO 1045 та фосфоміцин справляли приблизно однаковий ефект. Середні показники ІЛ-6 та ІЛ-8 помітно знизилися в усіх пацієнток незалежно від застосованого препарату. При лікуванні препаратом BNO 1045 відзначалося суттєве зниження рівня ІЛ-8 у сечі (p=0,0142) та спостерігалася тенденція до зниження рівня ІЛ-6 (p=0,0551). При лікуванні фосфоміцином суттєво знизилися рівні як ІЛ-6, так і ІЛ-8 (p=0,0038 та p<0,0001 відповідно).

Висновок. Окрім полегшення симптомів, препарат BNO 1045 є зіставним із фосфоміцином також у зменшенні місцевої запальної реакції, пов'язаної з нІСШ.

Ключові слова: BNO 1045, фітотерапія, неускладнена інфекція сечовивідних шляхів, цитокіни сечі.

Phytotherapy (BNO 1045) of Acute Lower Uncomplicated Urinary Tract Infection in Women Normalizes Local Host Responses

Daniel S. C. Butler, Florian Wagenlehner, Martina Höller, Dimitri Abramov-Sommariva, Hubert Steindl, Kurt G. Naber

Acute lower uncomplicated urinary tract infection (uUTI) affects a large proportion of women. Increased antimicrobial resistance has created an urgent need for novel therapeutics and the phytotherapeutic drug BNO 1045 (Canephron® N) has previously been shown to be noninferior to standard antimicrobial stewardship. This sub-analysis from a randomized, double-blind, controlled phase III noninferiority clinical trial using BNO 1045 versus fosfomycin to treat uUTI aimed to determine how urine cytokine levels are altered by the two different treatments.

Methods. Urine samples from a predefined subset of women diagnosed with uUTI (18–70 years) and treated with BNO 1045 (n=58) or fosfomycin (n=69) were analyzed for urine levels of IL-6 and IL-8, using analyte-to-creatinine ratios.

Results. BNO 1045 treatment showed similar effects to fosfomycin treatment in reducing both urine IL-6 and IL-8 levels. Mean IL-6 and IL-8 levels were markedly reduced in all patients regardless of treatment. BNO 1045 treatment decreased urine IL-8 significantly (p=0.0142) and showed a trend toward reduction of urine IL-6 (p=0.0551). Fosfomycin treatment reduced both IL-6 and IL-8 levels significantly (p=0.0038, <0.0001 respectively).

Conclusion. BNO 1045 is, in addition to reducing symptoms, comparable to fosfomycin treatment in reducing the local inflammatory response associated with uUTI.

Keywords: BNO 1045, phytotherapy, uncomplicated urinary tract infection, urine cytokines.

Згідно із сучасними клінічними настановами, протимікробні препарати є «золотим стандартом» лікування інфекцій сечовивідних шляхів. Ефективність таких препаратів було продемонстровано в кількох клінічних дослідженнях [1, 2]. Водночас відомо, що протимікробні препарати чинять несприятливий вплив на здорову флору та посилюють проблему резистентності, тому їх слід призначати якомога рідше, а в усіх можливих випадках застосовувати альтернативні препарати, які не є антибіотиками.

Гострі неускладнені інфекції нижніх сечовивідних шляхів (нІСШ) часто є самообмежувальними, тому в багатьох випадках немає необхідності в призначенні протимікробних препаратів [3]. Крім того, у кількох клінічних дослідженнях було продемонстровано високу ефективність альтернативних методів лікування, наприклад, протизапальних препаратів [1–5]. Отже, пропонується вважати, що основним результатом лікування нІСШ є полегшення симптомів шляхом зменшення запальної реакції організму.

му, оскільки бактерії часто зникають без антимікробної терапії [6]. Якщо бактеріурія зберігається після лікування, це може призвести до безсимптомної бактеріурії, яка вважається нешкідливою та може слугувати станом носійства, що захищає від повторних інфекцій [7, 8].

У разі виникнення нІСШ активуються деякі цитокіни та хемокини, які впливають на стан запалення сечового міхура, зокрема інтерлейкіни (ІЛ-8 та ІЛ-6). ІЛ-8 є хемоатрактантом для нейтрофілів, тобто відбувається рекрутування нейтрофілів до місця інфекції та інфільтрація (піурія), що супроводжується підвищенням рівня ІЛ-8 у сечі [9, 10]. ІЛ-6 є реактантом гострої фази та пірогеном, що вважається показником більш тяжкої інфекції з ураженням тканин [11–14]. У попередніх дослідженнях обговорювалося, що тригерні рівні ІЛ-6 у сечі можна використовувати як прогностичний біомаркер більш тяжкого перебігу циститу або розвитку пієлонефриту [13].

Нещодавно у великому рандомізованому клінічному дослідженні (РКД) було продемонстровано суттєве зменшення симптомів нІСШ при застосуванні BNO 1045, причому ефект був зіставним із дією протимікробного препарату фосфоміцину [15]. BNO 1045 (Канефрон® Н) – це фітотерапевтичний препарат, що містить стандартизовані компоненти: трави золототисячника (*centaurium erythraea rafn, herba*), кореня любистку (*levisticum officinale koch, radix*) і листя розмарину (*rosmarinus officinalis linné, folium*). Препарат зареєстрований для лікування нІСШ у понад 31 країні. Відомо, що BNO 1045 справляє «багатоцільову» дію, зокрема має спазмолітичні, діуретичні, антиоксидантні, антиадгезивні, протизапальні та антиноцицептивні властивості [16–20]. Оскільки доклінічні дані свідчать про інгібувальну дію BNO 1045 на прозапальні медіатори [19], ми дослідили, як BNO 1045 впливає на рівні ІЛ-6 та ІЛ-8 у сечі, а також порівняли отримані дані з результатами у пацієнтів, які отримували традиційну терапію фосфоміцином.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Результати РКД за участю 659 пацієнток продемонстрували, що при встановленні межі не меншої ефективності на рівні 15% BNO 1045 не поступається фосфоміцину в ефективності лікування нІСШ [15]. У зазначеному пошуковому дослідженні вивчали місцеві реакції організму у заздалегідь визначеній підгрупі пацієнток (n=154). У дослідницьких центрах, які брали участь у цьому пошуковому дослідженні, мали дотримуватися вимоги щодо зберігання сечі (морозильна камера –80 °С), а самі центри мали бути розташовані в Німеччині чи Польщі, оскільки транспортувати зразки з України було неможливо через митні вимоги.

Загалом у цьому пошуковому субдослідженні аналізувалися зразки 88 пацієнток із Німеччини та 66 пацієнток із Польщі. Зразки сечі брали у пацієнток у день 1 (візит 1; вихідний рівень, що означає початок лікування) і в день 8 (візит 3, завершення лікування). Симптоми реєстрували відповідно до Опитувальника для оцінки симптомів гострого циститу (ACSS) [21, 22]. Під час обох візитів виконували аналіз сечі на ІЛ-6 та ІЛ-8, а також на ріст бактерій. Пацієнток з відсутніми даними щодо будь-якого показника (наприклад, посів сечі, рівень цитокінів у сечі, оцінка симптомів) не включали в аналіз (n=24). Ще двох пацієнток не було включено до вибірки для аналізу, оскільки їхні вихідні дані були несумісні з нІСШ, а в 1 пацієнтки дані щодо реакції організму давали підстави запідозрити неучотнене супутнє системне запалення. Загалом оцінюванню підлягали 127 пацієнток: 58 – у групі застосування BNO 1045 та 69 – у групі фосфоміцину. Характеристики та вихідні дані пацієнток наведено у таблиці.

енток не було включено до вибірки для аналізу, оскільки їхні вихідні дані були несумісні з нІСШ, а в 1 пацієнтки дані щодо реакції організму давали підстави запідозрити неучотнене супутнє системне запалення. Загалом оцінюванню підлягали 127 пацієнток: 58 – у групі застосування BNO 1045 та 69 – у групі фосфоміцину. Характеристики та вихідні дані пацієнток наведено у таблиці.

Забір зразків сечі

Чотири зразки сечі (приблизно 4 мл) брали під час візиту 1 та візиту 3 і транспортували в замороженому вигляді (–80 °С) до центральної лабораторії MLM Medical Labs (Менхенгладбах) для аналізу показників запалення. Кількісне визначення ІЛ-6 та ІЛ-8 здійснювали методом багатоконпонентного аналізу (за технологією Meso Scale Discovery) та нормалізували до рівнів креатиніну сечі, щоб уникнути погрішностей у значеннях через відмінності в розведеннях сечі. Число бактерій оцінювали категоріально (кількість колонієутворюючих одиниць на мл сечі <10³, 10³, 10⁴, 10⁵, 10⁶ або >10⁶).

Статистичні дані

Для статистичного аналізу та графічного оформлення результатів використовували програму SAS™ 9.4 (розробка компанії SAS Institute 2010 року). Для парних порівнянь використовували критерій знакових рангів Уїлкоксона, для групових – U-критерій Манна–Уїтні. Для порівняння частоти застосування точний критерій Фішера. Р-значення ≤0,05 вважали значущим. Усі аналізи проводили в загальній вибірці пацієнток, у яких були наявні дані за відповідним параметром, що піддавалися оцінюванню. Для аналізу лінійної залежності між тяжкістю симптомів і концентрацією цитокінів у сечі розраховували коефіцієнти кореляції Пірсона.

РЕЗУЛЬТАТИ

Щоб проаналізувати порівнянність груп лікування, ми передусім перевірили, чи були вихідні характеристики подібними в обох досліджуваних групах (див. таблицю). Очевидних відмінностей між двома групами лікування в обраній підгрупі пацієнток не спостерігалось. Крім того, не було відмінностей у рівнях ІЛ-6 та ІЛ-8 у сечі, а також не зафіксовано помітної різниці у балах оцінки симптомів та в бактеріальному навантаженні на вихідному рівні.

На момент включення у дослідження у пацієнток були підвищені рівні ІЛ-6 та ІЛ-8 у сечі, що узгоджується з попередніми дослідженнями реакції організму при нІСШ. Об'єднаний аналіз двох досліджуваних груп продемонстрував, що в результаті лікування значно знизилися концентрації цитокінів у сечі (рис. 1, 2). Окремий аналіз у кожній із груп продемонстрував, що обидва препарати привели до зниження рівнів ІЛ-8 та ІЛ-6 у сечі (у групі BNO 1045 p=0,0142 та p=0,0551 відповідно; у групі фосфоміцину p<0,0001 та p<0,0038 відповідно). Ці результати свідчать про те, що обидва препарати (BNO 1045 і фосфоміцин) зменшують запальну реакцію під час нІСШ.

Оскільки пацієнтки, які відповідали критеріям участі в дослідженні, мали сумарний показник ≥6 балів за трьома основними симптомами (дизурія, полакіурія, ургентне сечовипускання), зазначеними в типовому домені опитувальника ACSS, ми проаналізували, чи корелює тяжкість

Характеристики пацієнток

Характеристика	Категорія	BNO 1045	FT	Загалом
		(n=58)	(n=69)	(n=127)
Вік, роки	Середнє значення (стандартне відхилення [СВ])	40,6 (14,40)	42,8 (14,70)	41,8 (14,55)
	Медіанне значення (діапазон)	40,5 (18–70)	47,0 (18–68)	43,0 (18–70)
Расова приналежність, n (%)	Представники європеїдної раси	55 (94,8)	68 (98,6)	123 (96,9)
	Інша расова приналежність ^a	3 (5,2)	1 (1,4)	4 (3,1)
Вага, кг	Середнє значення (СВ)	72,3 (19,37)	69,9 (15,58)	71,0 (17,39)
	Медіанне значення (діапазон)	68,4 (46–147)	67,0 (47–126)	68,0 (46–147)
Зріст, см	Середнє значення (СВ)	165,8 (6,59)	164,9 (5,91)	165,3 (6,22)
	Медіанне значення (діапазон)	165,5 (150–184)	164,8 (149–184)	165,0 (149–184)
Статус куріння, n (%)	Курці	17 (29,3)	12 (17,4)	29 (22,8)
	Не курці	36 (62,1)	47 (68,1)	84 (65,4)
	Колишні курці	5 (8,6)	10 (14,5)	15 (11,8)
Бактеріальний посів сечі, КУО/мл (%)	< 10 ³	9 (15,5)	10 (14,5)	19 (15,0)
	10 ³	19 (32,8)	21 (30,4)	40 (31,5)
	10 ⁴	11 (19,0)	14 (20,3)	25 (19,7)
	10 ⁵	8 (13,8)	11 (15,9)	19 (15,0)
	10 ⁶	8 (13,8)	11 (15,9)	19 (15,0)
	> 10 ⁶	3 (5,2)	2 (2,9)	5 (3,9)
Менопаузальний статус, n (%)	Пременопауза	48 (82,81)	50 (72,5)	98 (77,2)
	Постменопауза	10 (17,2)	19 (27,5)	29 (22,8)
Статева активність, n (%)	Не активні	17 (29,3)	20 (29,0)	37 (29,1)
	Активні	41 (70,7)	49 (71,0)	90 (70,9)
Репродуктивний потенціал	Наявний	42 (72,4)	44 (63,8)	86 (67,7)
	Відсутній	16 (27,6)	25 (36,2)	41 (32,3)
IL-6, нг/г креатиніну сечі	Середнє значення (СВ)	5,48 (14,70)	4,66 (11,44)	5,04 (12,99)
	Медіанне значення (діапазон)	0,75 (0,13–81,17)	0,78 (0,09–68,46)	0,77 (0,09–81,17)
IL-8, нг/г креатиніну сечі	Середнє значення (СВ)	625,8 (1061,5)	691,8 (1095,58)	661,6 (1 076,4)
	Медіанне значення (діапазон)	133,8 (10,1–4724,0)	267,2 (12,5–6206,5)	204,0 (10,1–6206,5)
ACSS – сума балів за типовим доменом	Середнє значення (СВ)	11,0 (2,06)	11,0 (2,15)	11,0 (2,10)
	Медіанне значення (діапазон)	11 (7–16)	11 (6–16)	11 (6–16)

Примітки: FT – фосфоміцину трометамол; FAS – повна вибірка для аналізу; ^a – згруповані в одну категорію з міркувань захисту даних.

симптомів (яка визначалася сумою балів за шістьма типовими симптомами на початку та наприкінці лікування) з концентрацією цитокінів у сечі (рис. 3, 4). Спостерігалася лише слабка лінійна кореляція між концентрацією цитокінів у сечі та сумою балів за типовим доменом опитувальника ACSS (IL-6 = коефіцієнт кореляції Пірсона: 0,1600 та IL-8 = коефіцієнт кореляції Пірсона: 0,2858); однак обидва показники були статистично значущими.

Було продемонстровано, що при встановленні межі не меншої ефективності на рівні 15% препарат BNO 1045 не поступається фосфоміцину [15]. Доведено, що 83,5% пацієнток, які отримували BNO 1045, не потребували додаткового призначення антибіотиків протягом тривалого періоду часу, а побічні явища були нечисленими та приблизно однаковими в обох групах [15]. Ці дані підтверджуються нещодавно опублікованим дослідженням, проведеним у реальних умовах, яке продемонструвало, що при застосуванні BNO 1045 не лише зменшується кількість додаткових призначень антибіотиків протягом 31–365 днів після встановлення діагнозу, але й суттєво зменшується кількість рецидивів ІСШ [21].

Інфекція сечового міхура спричиняє суттєву запальну реакцію організму, зокрема підвищення рівня

цитокінів IL-6 (добре відомий реактант гострої фази та піроген) та IL-8 (хемоатрактант нейтрофілів). Під час нІСШ рівні IL-6 та IL-8 у сечі різко зростають протягом кількох годин після інфікування [22, 23], причому IL-6 є біомаркером, за яким можна диференціювати ступінь тяжкості ІСШ [14]. Обидва цитокіни стимулюють запалення, яке зі свого боку призводить до сенсibiliзації сенсорних нейронів і, таким чином, спричиняє такі симптоми, як дизурія, полакіурія та ургентне сечовипускання [24]. У цьому дослідженні рівні IL-6 та IL-8 у сечі аналізували в день 1 (візит 1; до лікування) та в день 8 (візит 3; наприкінці лікування) у підгрупі пацієнток, які відповіли тим самим критеріям включення/невключення (наприклад, сумарний показник за опитувальником ACSS ≥ 6 балів за трьома основними симптомами ІСШ: дизурія, полакіурія та ургентне сечовипускання), що й загальна популяція дослідження, щоб визначити попередньо встановлену клінічну ефективність препарату BNO 1045.

Аналіз вихідних рівнів IL-6 та IL-8 у сечі, а також балів оцінки симптомів і бактеріального навантаження на вихідному рівні не виявив відмінностей. В обох групах досліджуваний препарат (BNO 1045 або фосфо-

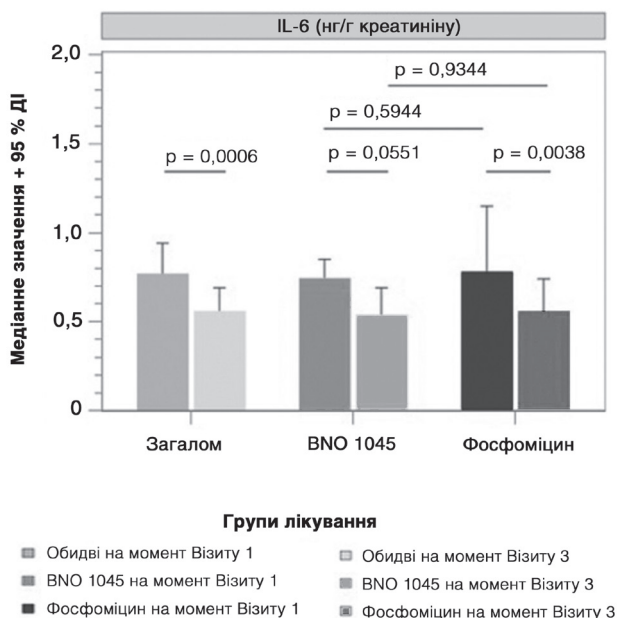


Рис. 1. Концентрація IL-6 у сечі у пацієток із НІСШ, які отримували BNO 1045 (CLR) або фосфоміцин (FT), на вихідному рівні (візит 1) і наприкінці лікування (візит 3)

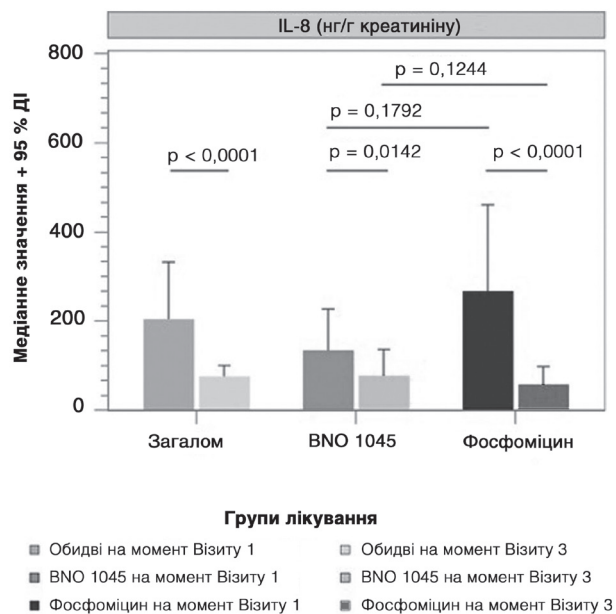


Рис. 2. Концентрація IL-8 у сечі у пацієток із НІСШ, які отримували BNO 1045 (CLR) або фосфоміцин (FT), на вихідному рівні (візит 1) і наприкінці лікування (візит 3)

міцин) зменшував запальну реакцію організму, тобто знижував рівні IL-6 та IL-8 у сечі, що узгоджується з доклінічними даними, які демонструють інгібувальну дію на вивільнення цитокінів [19]. Зниження рівня цитокінів у сечі, яке спостерігалось в цьому дослідженні, дає принаймні часткове пояснення клінічної ефективності [15] та дієвості [21] препарату BNO 1045. Крім того, досліджувану групу лікування фосфоміцином можна використовувати як контроль для оцінки ефектів стандартної терапевтичної практики. Як і очікувалося, у пацієток із наявністю симптомів інфекція

запускала в організмі місцеву реакцію, яка після лікування зменшувалася до нормального рівня.

Отже, ми продемонстрували, що лікування препаратом BNO 1045, окрім полегшення симптомів, зменшувало запальні реакції приблизно так само, як лікування фосфоміцином. Цей висновок підтверджується зниженням рівня IL-8, яке було статистично значущим в обох групах лікування. Наведені результати свідчать також про знижену реакцію нейтрофілів, які є основним медіатором запалення в разі інфекції сечового міхура [25]. Що стосується зниження рівня IL-6, то у

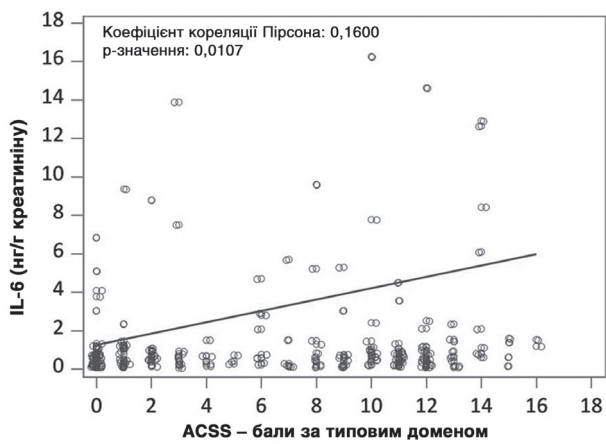


Рис. 3. Кореляція між концентрацією IL-6 у сечі (нг/г креатиніну сечі) та сумарним балом оцінки типових симптомів, визначеним за допомогою Опитувальника для оцінки симптомів гострого циститу (ACSS), в обох групах лікування під час обох візитів (візит 1 і візит 3)

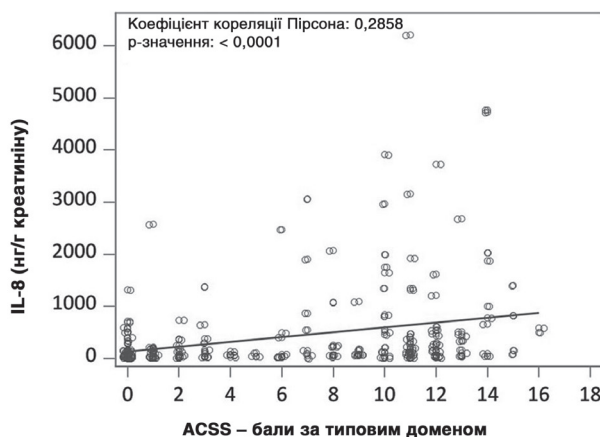


Рис. 4. Кореляція між концентрацією IL-8 у сечі (нг/г креатиніну сечі) та сумарним балом оцінки типових симптомів, визначеним за допомогою Опитувальника для оцінки симптомів гострого циститу (ACSS), в обох групах лікування під час обох візитів (візит 1 і візит 3)

групі лікування фосфоміцином воно було статистично значущим, а в групі BNO 1045 не досягло статистичної значущості, що може вказувати на різні механізми захисної дії цих двох препаратів.

Окрім стимуляції запалення, цитокіни сечі також можуть бути об'єктивним і простим показником для визначення тяжкості симптомів нІСШ. Щоб дізнатися, чи можна вважати такими показниками рівні ІЛ-6 та ІЛ-8, було проаналізовано лінійну кореляцію між тяжкістю симптомів і концентрацією цитокінів. На підставі даних, отриманих у досліджуваній підгрупі пацієнтів, не вдалося виявити кореляцію між рівнем цитокінів ІЛ-6 або ІЛ-8 та тяжкістю симптомів, що визначалася за сумою балів типового домену ACSS. Натомість була статистично значуща, але слабка кореляція між цими показниками. Пояснення цього, можливо, полягає в тому, що реакції організму та розвиток симптомів мають різну часову динаміку. Щоб перевірити цю гіпотезу, потрібно більше часових точок, ніж ті, що розглядалися (дні 1 та 8).

Отже, це дослідження має певні обмеження, найбільш значимим із яких є відсутність групи застосування плацебо. Як зазначалося вище, нІСШ часто є само-

обмежувальними інфекціями, які минають незалежно від отриманого лікування, тому проведення плацебо-контрольованого РКД є виправданим. Було встановлено, що приблизно у 30 % пацієнтів, які отримували плацебо, спостерігається швидке клінічне покращення [26], однак немає даних про вплив на організм з боку епітеліальних/уротеліальних клітин. Вважається, що ІЛ-6 та ІЛ-8 є біомаркерами тяжкості нІСШ, однак дослідження *in vitro* та *in vivo* свідчать про те, що ключовими медіаторами в патогенезі ІСШ можуть бути й інші цитокіни, зокрема ІЛ-1 β та ІЛ-17. Отже, вони можуть бути додатковими оцінюваними показниками в подальших дослідженнях із вивчення патофізіології нІСШ та ефективності лікування препаратом BNO 1045 [27, 28].

ВИСНОВОК

У висновку слід зазначити, що результати цього дослідження підтверджують опубліковані дані щодо ефективності та дієвості препарату BNO 1045 у лікуванні нІСШ і свідчать про те, що протизапальні ефекти BNO 1045, які спостерігаються *in vitro*, є клінічно значущими з точки зору полегшення симптомів у пацієнтів, які страждають на нІСШ.

(Список літератури за посиланням: www.pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37544300/)