

# Канефрон® Н: достойная альтернатива и дополнение к современным схемам антибиотикотерапии инфекций мочевых путей

На сегодняшний день антибиотикотерапия удерживает лидирующие позиции в статистике назначаемого лечения при заболеваниях, основным этиологическим фактором развития которых являются патогенные микроорганизмы. К таким заболеваниям в первую очередь следует отнести инфекции мочевых путей (ИМП), которые являются одними из наиболее частых причин обращения женщин за специализированной медицинской помощью. Тем не менее длительное, неконтролируемое и бесцельное назначение антибактериальных средств, что особенно часто встречается в современной клинической практике, приводит к массе негативных последствий. Чем именно чреват нерациональный подход к антибиотикотерапии? Есть ли альтернатива лечению антибиотиками и что она представляет собой? Какую роль при этом играет микробиом человека? С ответами на эти и другие вопросы предлагаем ознакомиться нашим читателям в обзоре докладов, представленных на научно-практической конференции «Гильдия профессионалов на страже женского здоровья», состоявшейся 3 марта 2018 г. в г. Киеве.



О роли микробиома при воспалительных заболеваниях мочевых путей рассказал приглашенный иностранный специалист из Института медицинской микробиологии и гигиены при Университете Регенсбурга (Германия), профессор Андро Гесснер.

— Нидерландский натуралист, конструктор микроскопов, исследовавший с их помощью структуру разных форм живой материи, основоположник научной микроскопии Антони ван Левенгук однажды сказал: «Мы не одиноки... в полости моего рта их, наверное, больше, чем людей во всем Королевстве Нидерланды».

В 2007 г. Национальными институтами здоровья США (NIH) был инициирован проект «Человеческий микробиом». Благодаря этому проекту только за 2012–2014 гг. были выявлены характерные «черты» микробиома человека при сахарном диабете, ожирении, сердечно-сосудистых заболеваниях, аутизме, астме, онкологической патологии. Метод высокопроизводительного секвенирования генов 16S рРНК позволил выделить >1500 видов бактерий, >1400 геномов и полностью изучить 500 геномов.

Микробиом в своем современном определении — это нечто большее, чем «просто» бактерии, поскольку он также состоит из вирусов, грибов и простейших (архивактерии). Только в одном кишечнике находится в 10 000 раз больше микроорганизмов, чем людей во всем мире. Они участвуют в синтезе витаминов, аминокислот, а также обеспечивают защиту от патогенов. При многих заболеваниях кишечный микробиом оказывает большее влияние, чем геном человека. Кишечная микрофлора не только участвует в пищеварении, но и в случае изменений ее качественного и количественного состава может стать основной причиной развития ожирения (P.J. Turnbaugh, R.E. Ley et al., 2006).

Любые нарушения в микробиоме человека ассоциируются с повышенным риском развития большого количества заболеваний: иммунно-опосредованных (D.A. Hill, M.C. Abt et al., 2012), сердечно-сосудистых (Z. Wang, E. Klipfelt et al., 2011), сахарного диабета, опорно-двигательного аппарата (K. Berger, M. Mues et al., 2011) и даже рака (Schwabe, Jobin, 2015).

Наиболее распространенными причинами серьезных изменений в человеческом микробиоме являются особенности питания и применение антибиотиков. В отношении последнего нельзя не отметить значительное повышение резистентности патогенных штаммов во всем мире. Так, необоснованное применение антибиотиков не только пагубно сказывается на функции микробиома, но и значительно усложняет выбор терапевтической тактики при заболеваниях, вызванных резистентной патологической микрофлорой. Кроме того, большое количество нежелательных побочных эффектов (гастроинтестинальные нарушения, в том числе и опасные для жизни, вызванные инфекцией *C. difficile*, аллергические реакции, грибковые инфекции, ожирение, особенно в детском возрасте) во время проведения антибиотикотерапии возникают именно по причине сдвига микробиома.

Крайне негативное влияние антибиотикотерапии на микробиом человека, а также ряд проблем, связанных с нерациональным подходом к ее назначению, обуславливают необходимость определения более безопасных, но не менее эффективных методов лечения инфекционных заболеваний (в частности неосложненных ИМП), одной из основных целей которых является защита микробиома. К таким методам с полной уверенностью можно отнести политаргетную терапию комбинированным фитопрепаратом, содержащим в своем составе экстракты розмарина (*Rosmarinus officinalis*), золототысячника (*Centaureum erythraea*) и любистка (*Levisticum officinale*), — Канефрон® Н.

Канефрон® Н, в отличие от фосфомицина и нитрофурантоина, практически не влияет на количественный

и качественный состав микробиома человека. Высокий профиль безопасности сохраняется даже при его применении в дозах, в 10 раз превышающих терапевтические.

Таким образом, микробиом — это индивидуальная, пластичная система, нарушения в которой тесно связаны с развитием множества заболеваний (аллергические, аутоиммунные, сердечно-сосудистые, метаболические, неврологические, психиатрические нарушения). Поэтому, имея в своем арсенале варианты лечения его нарушений (антибиотики, пре- и пробиотики), основные усилия необходимо направить на его защиту. Следует избегать необоснованного применения антибиотиков, по возможности заменяя их фитотерапевтическими препаратами.



Современным подходам к лечению инфекций нижних мочевых путей с точки зрения уролога уделено особое внимание в своем докладе заведующий кафедрой урологии и нефрологии ГУО «Белорусская медицинская академия последипломного образования» (г. Минск), доктор медицинских наук Дмитрий Михайлович Ниткин.

— Инфекции мочевых путей на сегодняшний день представляют собой одну из самых распространенных проблем в урологии и гинекологии. Риск их возникновения значительно повышается с возрастом. В то время как в возрасте 1–5 лет распространенность ИМП составляет около 0,5% у мальчиков, и 4,5% — у девочек, у лиц старше 65 лет этот показатель возрастает до 35 и 40% соответственно. Достоверно известно, что во всем мире почти у 20% женщин хотя бы с одним эпизодом ИМП в анамнезе будут диагностироваться и другие случаи инфекции: 30% пациенток этой группы с высокой вероятностью будут иметь еще один эпизод (рецидив) ИМП. При этом у 80% таких пациенток, а это в среднем около 2,4% от всего женского населения мира, будут возникать частые эпизоды ИМП.

По определению, рецидивирующая ИМП — это инфекция, которая развивается более 2 раз в течение 6 мес или более 3 раз в течение одного года. Именно рецидивы клинической манифестации представляют собой основную проблему лечения ИМП. Основные ассоциированные с возрастом факторы риска рецидива ИМП можно условно разделить на две категории:

- «молодые» и пременопаузальные: раннее начало половой жизни, частая смена половых партнеров, использование спермицидов, наличие ИМП в анамнезе матери, эпизод(ы) ИМП в детском возрасте;
- постменопаузальные и «пожилые»: случаи ИМП до менопаузы, атрофический вагинит вследствие эстрогенной недостаточности, недержание мочи, цистоцеле, наличие остаточной мочи.

Наряду с остальными часто выявляемыми при ИМП возбудителями, в частности амбулаторных ИМП, лидирующую позицию в структуре заболеваемости занимает *E. coli* (выделяют в 69,2% случаев). Такая распространенность объясняется наличием ряда факторов вирулентности, присущих данному возбудителю: *E. coli* продуцирует инвазии, повреждающие эпителий мочевых путей (цитоксический некротизирующий фактор, гемолизин, аэробактин). Адгезия *E. coli* к эпителию осуществляется за счет наличия у нее ворсинок, а также полисахаридной капсулы и афимбрильного антигена I. Кроме того, *E. coli* способна очень быстро реагировать на изменения среды и характеризуется постоянным стремлением мигрировать в зоны обитания, содержащие кислород.

В связи с этим индивидуальная защита организма от острых ИМП во многом зависит от врожденного иммунитета, в частности от функции toll-подобных

рецепторов (TLR). Генетически обусловленная вариативность этих рецепторов определяет индивидуальные особенности иммунного воспалительного ответа. Поэтому при ИМП всегда очень важно обращать внимание на так называемый баланс функции TLR. При нормальной функции TLR, сильном иммунном ответе и низкой толерантности, как правило, развивается цистит, в то время как гипофункция TLR наряду со слабым иммунным ответом и толерантностью/дисрегуляцией ответа ассоциируется с развитием бессимптомной бактериурии (ББ).

В 2012 г. благодаря исследованиям M.E. Florian и соавт. произошла беспрецедентная смена парадигм относительно ББ. Клинические и фундаментальные молекулярные исследования полностью изменили наше представление о ББ, существовавшее в течение последних 50 лет. Сегодня ББ считается в целом доброкачественным, а иногда и просто защитным состоянием. Поэтому настоятельно рекомендовано не проводить лечение ББ, особенно у молодых женщин с рецидивирующими ИМП. Исключение из этого правила должны составлять беременные и пациенты, которым предстоит инвазивное вмешательство на мочевых путях.

Следующее, о чем должен знать современный практикующий врач, это изменение парадигмы в отношении стерильности мочи, поскольку предположение о последней следует считать ошибочным. Микробиом слизистых оболочек, в том числе и мочевых путей, играет защитную функцию за счет антагонизма к чужеродным бактериям и поддержания напряженности местного иммунитета. Антибиотикотерапия в свою очередь приводит к изменениям микробиома и нарушает симбиоз между микроорганизмами и макроорганизмом.

Кроме того, перед назначением антибиотикотерапии всегда следует учитывать огромный перечень проблем, с которыми можно столкнуться. Хорошо известно, что на сегодняшний день продолжает расти количество антибиотикорезистентных штаммов, увеличивается распространенность «проблемных» инфекций (вызванных внутриклеточными микроорганизмами), а также растет частота случаев аллергических реакций на антибиотики. Если добавить к этому еще и связанные с нарушением микробиома (желудочно-кишечного тракта, мочевых путей, кожи и слизистых оболочек) осложнения, становится понятно, что к антибиотикотерапии следует прибегать лишь в тех случаях, когда это действительно необходимо, к примеру, при осложненных формах ИМП, когда был определен возбудитель и показатели его резистентности к тому или иному антибактериальному препарату.

В связи с этим рациональным подходом к лечению ИМП является применение стандартизированных поликомпозиционных лекарственных средств растительного происхождения. Выбор такого средства должен основываться на доказательной базе его эффективности в исследованиях *in vivo* и *in vitro*.

Особого внимания с этой точки зрения заслуживает широко известный на фармацевтическом рынке Украины препарат Канефрон® Н. Согласно обширной доказательной базе, препарат оказывает воздействие на все звенья в патофизиологии ИМП, а именно:

- препятствует адгезии бактерий: снижает адгезивную активность *E. coli* в отношении клеток эпителия мочевого пузыря (*in vitro*);
- угнетает бактериальный рост: снижает выживаемость уропатогенных бактерий (*in vitro*);
- оказывает противовоспалительное воздействие: стимулирует синтез пероксидов, лейкотриенов и цитокинов (*in vitro*); уменьшает выраженность отека при воспалении (*in vivo*);
- имеет спазмолитический эффект (*in vivo* и *in vitro*);
- уменьшает выраженность боли — в зависимости от дозы подавляет болевые ощущения при цистите (*in vivo*);
- обладает нефропротекторными свойствами (*in vivo*).

Также следует отметить, что Канефрон® Н является эффективным средством лечения не только при неосложненном цистите. При осложненных формах ИМП его целесообразно применять в дополнение к стандартным схемам антибиотикотерапии (K. Naber, 2013). Назначение препарата Канефрон® Н в профилактических целях позволяет улучшить результаты лечения и качество жизни женщины с рецидивирующим циститом (В.И. Вошина, А.И. Вилуха, 2015).

Таким образом, современные принципы лечения ИМП основываются на уменьшении роли антибактериальной терапии их неосложненных форм. В ряде случаев

фитотерапія, основана на принципах доказательної медицини, може стати хорошою альтернативою застосуванню антибіотиків при неосложненній ІМП. В свою чергу Канефрон® Н і являється цією альтернативою, оскільки повністю відповідає всім вимогам доказательної медицини і відмінно зарекомендував себе в ряду клінічних досліджень. Тактика лікування неосложнених ІМП, побудована на застосуванні препарату Канефрон® Н, повністю відповідає стратегічному плану дій в Європі по боротьбі з антибіотикорезистентністю.



О недостатках и преимуществах, возможностях и ограничениях применения лекарственных препаратов и биологически активных добавок рассказал член-корреспондент НАМН Украины, заведующий отделением внутренней патологии беременных ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины» (г. Киев), доктор медицинских наук, профессор Владимир

Исаакович Медведь.

— На сегодняшний день во всем мире и в Украине в частности применение средств, не относящихся к группе лекарственных (биологически активные добавки, витаминные комплексы и т.д.), вызывает много споров.

Биологически активная добавка (БАД) — это специальный пищевой продукт, предназначенный для употребления или введения в рацион питания в рамках физиологических норм или с целью обеспечения им диетических, оздоровительных, профилактических свойств, восстановления и поддержания нормальной функции организма человека (ст. 1 Закона Украины «О качестве и безопасности пищевых продуктов и продовольственного сырья» № 191-IV от 24.10.2002). В соответствии с определением Национальных институтов здоровья США (NIH), диетические добавки рассчитаны на обеспечение питательными веществами, потреблять которые в достаточном количестве нет возможности. Эти продукты не предназначены для профилактики или лечения каких-либо заболеваний, а в некоторых случаях их применение может быть опасным для здоровья и жизни. Поэтому во избежание возможных нежелательных последствий следует учитывать, что БАД — это средства, которые нельзя назначать в качестве базовой терапии при той или иной нозологии. Их применение является обоснованным с целью профилактики заболеваний и в реабилитационный период и должно рассматриваться в контексте других мероприятий, связанных с коррекцией питания или лечебной диетой. Особое внимание при этом следует уделять режиму приема для уменьшения вероятности передозировки.

Клинические исследования фармпрепаратов в соответствии с современными стандартами Надлежащей клинической практики (GCP) обеспечивают необходимую доказательную базу для их медицинского применения. Факт продажи лекарственных препаратов в США и странах Евросоюза является достаточно убедительным свидетельством безопасности и эффективности этих препаратов в рамках утвержденных показаний. Во всем мире и Украине сертификация, стандартизация и реализация БАД входит в сферу действия законов, касающихся пищевых продуктов, а не лекарственных средств. Доказанной можно считать безопасность БАД, но их эффективность — нет. В связи с этим сферу применения БАД целесообразно рассматривать в контексте диетологических и профилактических подходов.

Сегодня использование БАД в клинической практике в Украине является достаточно нередким явлением. В урологии и гинекологии частота их применения составляет всего 25,2 и 20,5% соответственно в сравнении с назначением лекарственных средств (74,8 и 79,5% соответственно). При этом пациенты приобретают БАД значительно реже, чем их назначают врачи урологи и гинекологи. Тем не менее их роль в современной клинической практике заслуживает большего внимания, особенно это касается средств с доказанной эффективностью и безопасностью.

Следует отметить, что отдельные фармкомпании инвестируют средства в производство качественных препаратов и исследования, подтверждающие их эффективность. Так, в открытом мультицентровом интервенционном исследовании Д.Д. Иванова и соавт. (2015) была оценена безопасность и эффективность применения растительного лекарственного средства Канефрон® Н при лечении неосложненной ІМП. В соответствии с дизайном исследования всем пациенткам с симптомами ІМП была назначена монотерапия препаратом Канефрон® Н на протяжении 7 дней с последующим наблюдением в течение 1 мес. Начиная с 3-го дня, в случае отсутствия улучшения или ухудшения симптоматики, пациенток переводили на монотерапию антибактериальными средствами. Оценку выраженности ІМП проводили посредством регистрации основных симптомов цистита, анализов мочи и крови.

Как показали результаты, применение препарата Канефрон® Н в качестве монотерапии ІМП позволило достичь исчезновения симптомов заболевания у 71,2% пациенток уже на 7-й день лечения и у 85,6% — на 37-й день. Кроме того, 97,6% пациенток не нуждались в проведении антибиотикотерапии, а возобновление клинических симптомов не было отмечено ни у одной из них. Авторы пришли к выводу, что Канефрон® Н является эффективным и надежным средством в качестве монотерапии при неосложненном цистите и его применение может рассматриваться как альтернатива антибиотикам или уросептикам при лечении неосложненных ІМП. Таким образом, БАДы и фитопрепараты с доказанной эффективностью невозможно поставить в один ряд лечебных средств, поскольку между ними есть существенная разница.

Отдельно следует отметить, что, в соответствии со ст. 16а Директивы Евросоюза 2001/83/ЕС от 6 ноября 2001 г., без проведения рандомизированных плацебо-контролируемых исследований у беременных (и детей) в инструкции ни к одному препарату не может быть внесено показание «беременность». Однако, учитывая обширную доказательную базу и длительный опыт применения, в феврале 2017 г. в Германии было сделано исключение: Канефрон® Н при необходимости можно использовать в период беременности. В Украине назначение препарата Канефрон® Н в период беременности одобрено уже с января 2018 г. (приказ МЗ Украины № 85 от 17.01.2018).

Таким образом, учитывая современные подходы к сохранению микробиома человека посредством ограничения частоты применения антибактериальных препаратов, стремительный рост количества антибиотикорезистентных штаммов и риск развития большого числа осложнений на фоне проведения антибиотикотерапии, возрастает необходимость в более тщательной переоценке роли фитопрепаратов, в частности при ІМП у женщин.

Широкая доказательная база эффективности и безопасности применения стандартизированного поликомпозиционного лекарственного средства растительного происхождения Канефрон® Н, а также широкий спектр фармакологических свойств позволяют рекомендовать его в качестве надежного средства монотерапии неосложненных инфекций мочевой системы, а также основного компонента схем сопроводительной терапии при осложненных ІМП. Применение препарата Канефрон® Н позволяет уменьшить выраженность симптомов воспаления (дизурия), подавить рост патогенных микроорганизмов и способствует их выведению из организма за счет диуретических свойств препарата. В комбинации с антибиотикотерапией Канефрон® Н не только усиливает антимикробный эффект и ускоряет процесс выздоровления, но и защищает микробиом пациента, что в свою очередь позволяет предупредить возможные рецидивы инфекции.

Подготовил **Антон Вовчек**





## Запалення сечових шляхів? Камені нирок?

# Канефрон® Н




-  німецька якість фітопрепарату
-  значний досвід призначень різним віковим групам та категоріям пацієнтів<sup>1-3</sup>
-  потенціювання протизапальної терапії<sup>4</sup>



### Розкриваючи силу рослин



Трава золототисячнику



Корінь любистку



Листя розмарину